Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Untersuchungen einiger Metabolite des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels nach HNO-ärztlichen Eingriffen unter besonderer Berücksichtigung anästhesiologischer Fragen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Christina Teufel-Bihler
aus Olching

1984

UNIV.
LEIDEN
KML.

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Untersuchungen einiger Metabolite des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels nach HNO-ärztlichen Eingriffen unter besonderer Berücksichtigung anästhesiologischer Fragen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Christina Teufel-Bihler
aus Olching

1984

Dekan: Prof. Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Heller
2. Berichterstatter: Prof. Dr. V. Hempel

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	Einleitung und Zielsetzung	1
2.	Die Entwicklung der Narkosetechniken mit besonderer Berücksichtigung der i.v.-Narkose	3
3.	Beschreibung der zur Anästhesie verwendeten Substanzen	7
3.1.	Midazolam	7
3.1.1.	Pharmakokinetik, Wirkungsmechanismus, Elimination und Toxikologie	7
3.1.2.	Wirkungsqualitäten und Nebenwirkungen	9
3.2.	Ketamin	11
3.2.1.	Wirkungsqualitäten und Nebenwirkungen (in Kombination mit Benzodiazepinen)	11
3.2.2.	Pharmakokinetik, Metabolismus und Toxikologie	14
4.	Kohlenhydratstoffwechsel	16
4.1.	Aufnahme und Speicherung von Kohlenhydraten (KH)	16
4.2.	Stoffwechsel der Glucose	17
4.2.1.	Überblick	17
4.2.2.	Beschreibung der einzelnen Stoffwechselwege	17
4.2.2.1.	Glycolyse	17
4.2.2.2.	Gluconeogenese	21
4.2.2.3.	Der Pentosephosphatcyclus (PPC)	22
4.2.2.4.	Die Glycogenolyse	22
4.2.2.5.	Die Glycogensynthese	23
4.3.	Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels	24
4.3.1.	Regulation der Stoffwechselwege	25
4.3.1.1.	Die Glycogenolyse und Glycogensynthese	25
4.3.1.2.	Gluconeogenese und Glycolyse	26
4.3.2.	Übergreifende Regulation durch das endokrine System	27

4.4.	Auswirkungen von Streß auf den KH-Stoffwechsel	29
4.5.	Zusammenhang zwischen KH- und Lipidstoffwechsel	31
4.6.	Bedeutung der analysierten Metabolite	32
4.6.1.	Das System ATP,ADP,AMP	32
4.6.2.	Glucose und Glucose-6-Phosphat (G-6-P)	35
4.6.3.	Fructose-6-Phosphat (F-6-P)	36
5.	Patientenauswahl, Material und Methodik	37
5.1.	Patientenauswahl	37
5.2.	Narkoseverfahren	38
5.3.	Postoperative Befragung	39
5.4.	Untersuchungsmaterial und Abnahme der Proben	40
5.5.	Bestimmungsmethoden und Prinzip ihrer Ausführung	42
5.5.1.	ATP	42
5.5.2.	ADP und AMP	42
5.5.3.	Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat	43
5.5.4.	Glucose	44
6.	Ergebnisse	45
6.1.	Statistische Auswertung	45
6.2.	Verhalten der Stoffwechselparameter	46
6.2.1.	ATP	46
6.2.2.	ADP	46
6.2.3.	AMP	49
6.2.4.	Glucose	49
6.2.5.	Glucose-6-Phosphat	52
6.2.6.	Fructose-6-Phosphat	52
6.2.7.	Hämatokrit	55
6.3.	Klinischer Teil	55
6.3.1.	Medikation, Narkosedauer	55
6.3.2.	Amnesie	56
6.3.3.	Blutdruckverhalten	57

6.3.4.	Postoperative Befragung	58
6.3.5.	Schlafinduktion	59
6.3.6.	Narkoseausleitung	59
6.3.7.	Venenverträglichkeit	59
7.	Diskussion	60
7.1.	Stoffwechselparameter	60
7.1.1.	Energiestoffwechsel (ATP/ADP/AMP)	61
7.1.2.	Glucose und Hexosephosphate	62
7.2.	Klinischer Teil	65
8.	Zusammenfassung	72
	Literaturverzeichnis	74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0014

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Die Benzodiazepine, die vor ca. 20 Jahren eingeführt wurden, wurden zunächst fast ausschließlich zur Prämedikation herangezogen (KAPP 76).
Seit den 70er Jahren werden sie nun auch zur Narkoseinduktion verwendet,was jedoch aufgrund der fehlenden Wasserlöslichkeit einen Lösungsvermittler notwendig macht; außerdem entstehen beim Abbau aktive Metabolite und es kann auch zu Kumulation kommen, so daß insgesamt ihre Anwendung in diesem Bereich nicht ganz unproblematisch ist.

Dem gegenüber steht nun das neuentwickelte, wasserlösliche, kurzwirksame Benzodiazepin (Midazolam), bei dem diese Nachteile der bisher verwendeten Benzodiazepine weitgehend entfallen (KAPP 77).
1964 wurde von CORSSEN (24) das Ketamin in den klinischen Bereich eingeführt, wobei es anfangs, da es ja sowohl analgetische als auch sedative Eigenschaften besitzt, fast ausschließlich als kurzwirksames "Monoanaesthetikum" verwendet wurde (KLOSE 83). Bald erkannte man aber, daß das Ketamin ausgeprägte psychomotorische, psychomimetische und kardiozirkulatorische Nebenwirkungen besitzt, die so schwerwiegend sind, daß man seine Vorteile nicht mehr uneingeschränkt nutzen konnte. So versuchte man,Ketamin mit anderen Substanzen zu kombinieren, die einerseits die unerwünschten Eigenschaften von Ketamin unterdrücken und andererseits zugleich auch ihre eigenen, zur Anästhesie erwünschten Vorteile entfalten sollten.
Hierbei haben die Benzodiazepine große Bedeutung erlangt. Vor allem das neuentwickelte Midazolam ist zur Narkoseführung in Kombination mit Ketanest gut geeignet (DICK 32) und wurde so auch in unserer Untersuchung verwendet.
Seit Jahren werden in der Tübinger Arbeitsgruppe um HELLER, VONTIN und SCHORER Untersuchungen des Kohlenhydrat-, Lipid- und Energiestoffwechsels durchgeführt, bei denen man durch verschiedene Anästhesieverfahren bedingte

Veränderungen von Stoffwechselparametern erfassen will.

Aus diesen Resultaten, die auch eine Grundlage zur Beurteilung unserer Ergebnisse darstellen, können Rückschlüsse bezüglich der Qualität der verschiedenen Anästhesieformen gezogen werden (VONTIN u. HELLER 140).

Durch unsere Untersuchungen soll nun die Frage beantwortet werden, ob unter Anwendung von Midazolam bei Narkosen, Stoffwechselveränderungen überhaupt eintreten, und ob diese dann im Vergleich mit anderen Narkoseverfahren sich als günstig, gleichwertig oder nachteilig einstufen lassen. Außerdem sollen die erhobenen klinischen Befunde mit anderen Untersuchungsergebnissen verglichen werden, wovon wir uns einen Beitrag zur Vervollständigung des Bildes über die Ataranalgesie bzw. -anästhesie erhoffen.

2. DIE ENTWICKLUNG DER NARKOSETECHNIKEN MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER I.V.-NARKOSE

Anästhesie bzw. Narkose bedeutet eine reversible Ausschaltung der Schmerzempfindung und des Bewußtseins, eine Unterdrückung oder Ausschaltung der Abwehrreflexe, sowie meist auch eine Relaxation der Skelettmuskulatur durch Hemmung bzw. Lähmung von Teilen des ZNS (BÜCH H.P. u. BÜCH U. 18; MUTSCHLER E. 112, 1977).
Obwohl mehrere Narkosetheorieen existieren (biochemische, biophysikalische Theorie), ist der Wirkungsmechanismus nicht gänzlich aufgeklärt.
Diese reversible Beeinflussung der Narkotika betrifft alle Körperzellen (KÜMMERLE, GARRET, SPITZY 87, 1976), dabei ist die Erreichbarkeit der Zellen durch das Medikament und die Ansprechbarkeit und Zahl der entsprechenden Strukturen wichtig.
Von W. KLAUS (82) werden die Synapsen als möglicher Angriffspunkt benannt; daraus könnte sich die besonders empfindliche Reaktion des ZNS erklären und auch die Ansprechbarkeit verschiedener Gehirnstrukturen mit unterschiedlicher Intensität. Z. B. die Formatio reticularis zeichnet sich durch große Synapsendichte und komplette Vermaschung aus und reagiert besonders empfindlich auf Narkotika, was die Theorie von W. KLAUS (1981) bestätigen könnte.
Bereits im Mittelalter wurde versucht durch physikalische Maßnahmen und durch verschiedene Drogen, wie z. B. Alraune, Mohn, Hanf oder Alkohol, eine Schmerzausschaltung bzw. -linderung zu erreichen. Auch die schlafanregende Wirkung aus verschiedenen Wurzeln, Rinden, Blättern und Beeren gewonnenen Drogen wurde vor chirurgischen Eingriffen genutzt (EICHLER 37).
Der Grundstein zur Inhalations- bzw. Injektionsanästhesie wurde im 17. bzw. 18. Jahrhundert gelegt. 1770 erforschte PRIESTLEY die Wirkung verschiedener Gase, da-

runter auch das Lachgas, mit dem er 1799 Selbstversuche durchführte, was von dem Chirurgen DAVY publiziert wurde.

1820 war bereits die narkotische Wirkung des Äthers bekannt, jedoch zu einer breiten Anwendung in der Chirurgie gelangte es erst, als MORTON, der Assistent von WELLS, 1846 die erste schmerzlose Zahnextraktion unter Äthernarkose durchführte.
Ab dem 17. Jahrhundert entwickelte sich noch eine neue Methode parallel zur Inhalationsnarkose, und zwar die Injektion von Lösungen in Haut, Gefäße, Nervenstämme oder Rückenmark.
WREN begann mit der Injektion von Opiumlösungen in die Gefäße von Hunden und leitete damit das Verfahren der intravenösen Narkose ein (HOSSLI 66).
Jedoch scheiterte dieser Versuch ebenso wie der von PIROGOFF, der versuchte Äther intravenös zu infundieren, wegen methodischer und technischer Fehler und vor allem wegen pharmakologischer Unzulänglichkeiten, so daß diese Methode zugunsten der Inhalationsanästhesie vorübergehend wieder gänzlich in den Hintergrund trat.
1932 wurde von WEESE das Natriumsalz der Hexobarbitursäure (Evipan-Na) eingeführt, das dann endgültig zum Aufschwung der i.v.-Narkose führte, da nun ein Medikament verfügbar war, das über eine große therapeutische Breite, sowie eine kurze Wirkdauer verfügte und so gegenüber den herkömmlichen Mitteln erhebliche Vorteile bot (HOSSLI 66).

In den darauf folgenden Jahren wurden weitere Barbituratabkömmlinge, wie z. B. Thiopental und Methohexital entwickelt, man geriet fast in eine "Barbiturateuphorie", der erst durch das Erkennen von fatalen Nebenwirkungen, wie Atemdepression, Myocarddepression, circulatorische Störungen, Leberbelastung etc. Einhalt geboten wurde ("deadly easy-easyly dead", HOSSLI 66).
Über Steroide, Phenoxyessigsäure, Propanidid und andere Präparate gelangte die Forschung 1965 zu dem auch i.m. an-

wendbaren Ketamin.
1973 wurde von DOENICKE das Imidazol Etomidat eingeführt, bei dem es sich um das erste i.v.-Hypnotikum handelt, von dem keine Histaminfreisetzung bekannt ist.
Mit zunehmender Entwicklung der Narkoseverfahren wurden weitere Anforderungen an die Anästhesie gestellt, wie vollständige Analgesie, vegetative Stabilität und Muskelrelaxation, was dann zu verschiedenen Formen der Kombinationsnarkose führte.
Indem man verschiedene Substanzen verwendet,ist es möglich, die geforderten Faktoren selektiv zu steuern und anzusprechen, was außerdem zu Verminderung der Maximaldosen führen kann, da sich ja verschiedene Medikamente gegenseitig verstärken und beeinflussen können.
1958 wurde von DE CASTRO und MUNDELEER (28) die Neuroleptanalgesie eingeführt, die in Kombination mit Fentanyl als Analgetikum und dem Neuroleptikum DHB, evtl. auch in Verbindung mit Tubocurarin, Alloferin bzw. Pancuronium (GRIFFITH 1942),durchgeführt wird und so als klassische Neuroleptanalgesie bezeichnet wird.
Anfang der 70er Jahre wurde die Neuroleptanalgesie von HUTSCHENREUTER und BEERENHALTER (67) abgewandelt; anstelle von DHB wurde Valium verwendet, womit vor allem die durch das Neuroleptikum bedingte unerwünschte Alpharezeptorenblockade ausgeschlossen wurde.
Außerdem wurde so auch eine Anwendung bei Patienten mit extrapyramidalen Erscheinungen, Krampfleiden oder schwerer, nicht ausgeglichener Hypervolämie möglich.
1972 wurde von DE CASTRO (27) erstmals die sog. Ataranalgesie durchgeführt, und zwar durch Kombination des Ataraktikums Flunitrazepam mit einem stark wirksamen Analgetikum oder auch Ketamin, in Verbindung mit Muskelrelaxierung, Beatmung und Lachgaszufuhr.
Dabei werden nach DE CASTRO (27) die durch Ketamin bedingten unerwünschten Nebenwirkungen ausgeschaltet.

1976 wurde durch VONTIN, HELLER und SCHORER (142) durch die Analgosedierung eine weitere Anästhesieform eingeführt; diese ist bezüglich ihres Wirkspektrums zwischen Lokal- und Allgemeinanästhesie einzuordnen und wird durch Injektion eines Sedativums, kombiniert mit einem Analgetikum durchgeführt.
Chirurgische Eingriffe können so unter Lokalanästhesie bei Spontanatmung, Ansprechbarkeit des Patienten und motorischer, sensorischer und vegetativer Dämpfung durchgeführt werden. Von VONTIN wird dazu eine Prämedikation mit Thalamonal und Atropin i.m. empfohlen.
DOENICKE et al (33) erheben folgende Anforderungen an das ideale,i.v. zu applizierende Anästhetikum:

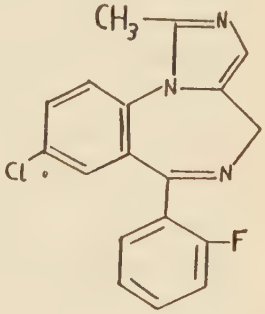
1) rasche und ohne Exzitation erfolgende Einleitung,
2) gute Steuerbarkeit - Möglichkeit, je nach Operationsdauer die Narkose zu verlängern, d.h. kurze Halbwertszeit, kein Hang-over,
3) neben hypnotischer auch analgetische Wirkung,
4) keine Herz-Kreislauf-Belastung,
5) keine Atemdepression,
6) keine Histaminfreisetzung,
7) gute Venenverträglichkeit, möglichst wasserlöslich,
8) keine Metabolisierung in der Leber.

Das 1977 zur Erprobung freigegebene Midazolam scheint diesen Anforderungen gerecht zu werden und kann zur Ataranalgesie, sowie auch zur Analgosedierung eingesetzt werden. Insbesondere scheinen sich große Vorteile aus der Erfüllung der Punkte 1, 2, 4 und 7 zu ergeben, auf die z.T. später noch eingegangen wird.

3. BESCHREIBUNG DER ZUR ANÄSTHESIE VERWENDETEN SUBSTANZEN

3.1. Midazolam

Durch sein günstiges pharmakokinetisches Verhalten und durch seine Wasserlöslichkeit zeichnet sich das neuentwickelte Midazolam gegenüber herkömmlichen Benzodiazepinen aus, wobei die bekannten pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzgruppe erhalten bleiben. Dieses Imidazobenzodiazepin bildet in Wasser lösliche und stabile Salze und hat folgende Strukturformel:



3.1.1. Pharmakokinetik, Wirkungsmechanismus, Elimination und Toxikologie

Der Plasmaspiegel von Midazolam zeigt nach intravenöser Applikation einen biphasischen Verlauf, der durch eine schnelle Verteilungsphase (α-Phase) und eine langsamere Rückverteilungs- und Eliminationsphase (β-Phase) charakterisiert ist (LAUVEN 103).
Diese Umverteilungen zwischen dem zentralen Kompartiment, welches aus dem Vasalraum und den sehr gut durchbluteten Geweben (u.a. auch Gehirn) besteht, und dem peripheren Kompartiment, welches durch die übrigen Gewebe repräsentiert wird, laufen im Sinne eines offenen 2-Kompartimentmodellls ab (LAUVEN 103).
In der α-Phase fällt der Plasmaspiegel sehr rasch ab, da

die Substanz außerordentlich schnell in den peripheren Verteilungsraum übergehen kann. Sie weist eine Halbwertszeit von 8 - 9 Minuten auf (LAUVEN 101).
In der sich daran anschließenden β-Phase erfolgt die Elimination aus dem zentralen Kompartiment und die Rückverteilung vom peripheren in den zentralen Verteilungsraum. Aufgrund dieser Zusammenhänge fallen die Plasmaspiegel für Midazolam in der β-Phase bedeutend langsamer ab als in der ∝-Phase.
Die Halbwertszeit, die für diese Phase etwa 150 Minuten beträgt, entspricht der biologischen Halbwertszeit für Midazolam (LAUVEN 101) und ist, verglichen mit anderen Benzodiazepinen (Flunitrazepam 270 Min., Diazepam 24 - 48 Stunden) sehr kurz.
Intravasal wird Midazolam zu 95% an Eiweiß gebunden (HEIZMANN 59) und erreicht das zentrale Nervensystem, wo es vor allem im Bereich des limbischen Systems an Rezeptoren mit hoher Affinität gegenüber Benzodiazepinen gebunden wird. Durch diese wird bewirkt, daß physiologische Hemmungsmechanismen verstärkt ablaufen, wobei GABA (Gamma-aminobuttersäure) als Neurotransmitter dient (KAPP 77).

Bei hoher Dosierung tritt so eine maximale Hemmung auf, die sich durch weitere Midazolaminjektion jedoch nicht verstärken läßt, sondern eine Verlängerung der Wirkdauer erreicht, was einer großen therapeutischen Breite entspricht ("Ceiling-Phänomen")(KAPP 76).
Die Elimination erfolgt nach hepatischer Biotransformation in Hydroxymetabolite, v.a. 1-Hydroxymethylmidazolam, und anschließender Glucuronierung (LAUVEN 103), über den Urin, wo praktisch kein unverändertes Midazolam gefunden wird.
Bei dieser Metabolisierung von Midazolam entstehen, im Gegensatz zu den anderen Benzodiazepinen, keine aktiven Metabolite.
Die Biotransformation in der Leber verläuft für freies und eiweißgebundenes Midazolam sehr rasch; bereits nach

einer Leberpassage tritt eine Konzentrationsminderung um ca. 40% ein (AMREIN 7, ALLONEN 6).
Die Plasmaspiegel von Midazolam sinken bereits nach 60 Minuten auf 1/10 der Ausgangskonzentration ab; im Körper befinden sich jedoch nach 4 Stunden noch ca. 25% (LAUVEN 103) und nach 24 Stunden noch ca. 10% der Ausgangsmenge (HEIZMANN 59).
Durch Tierversuche gelangte man zu dem Ergebnis, daß auch nach langdauernder hoher Dosierung von Midazolam keine organspezifischen Veränderungen entstehen und keine Teratogenität, Mutagenität oder Kanzerogenität zu erwarten ist.
Bei Intoxikationen muß hier ebenso wie bei den anderen Benzodiazepinen neben der sedativen,an die muskelrelaxierende und vor allem die stark atemdepressorische Wirkung gedacht werden (HOFFMANN-LA ROCHE 65).

3.1.2. Wirkungsqualitäten und Nebenwirkungen

Ebenso wie die anderen Benzodiazepine besitzt auch das Midazolam eine zentral sedierende, anxiolytische, antikonvulsive und eine muskelrelaxierende Wirkung.
Nach i.v. Injektion von ca. 0,15mg/kg KG kann Midazolam zur Schlafinduktion verwendet werden; dabei werden bereits nach 45-60 Sekunden C_0-Schlafstadien erreicht, die nach wenigen Minuten, bei schon wieder fallendem Plasmaspiegel in noch tiefere Stadien bis E_0 übergehen (SUTTMANN 132).
Wird eine schnellere Schlafinduktion gewünscht, kann das durch Anwendung höherer Dosen erreicht werden (DOENICKE 34).
Bisher wurde bei allen Midazolamnarkosen eine "anterograde Amnesie" festgestellt, die sich auf ca. 1-2 Stunden beläuft (u.a. KAPP 76; FRAGEN 43).
Da außer dem Midazolam alle anderen Benzodiazepine nicht wasserlöslich sind und deshalb nur in Verbindung mit Lö-

sungsvermittlern angewendet werden können, werden bei ihnen sehr häufig Venenirritationen, Thrombophlebitiden, Thrombosen und Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet (KAPP 76).
Aus eben dieser Wasserlöslichkeit und der kurzen Wirkungsdauer lassen sich daher die hauptsächlichen Vorteile des Midazolam, wie z.B. gute Gewebsverträglichkeit, ableiten (KAPP 76).
Durch seine kurze Halbwertszeit von nur 150 Minuten (LAUVEN 101) und seinen raschen Metabolismus, bei dem dann inaktive Produkte entstehen, sind Narkosen mit Midazolam gut steuerbar und eine Kumulationsgefahr ausgeschlossen.
Unmittelbar nach der Injektion von Midazolam wird meistens ein leichter Blutdruckabfall mit gleichzeitig kompensatorischer Steigerung der Herzfrequenz beobachtet (SUTTMANN 132); jedoch wurde von MÜLLER (111) festgestellt, daß dies v.a. bei erhöhten Ausgangswerten auftritt und bei kreislaufgesunden Patienten keine signifikanten hämodynamischen Veränderungen entstehen. In diesem Sinne äußert sich auch HILFIKER (64), der ebenfalls keine wesentlichen Veränderungen der allgemeinen, cerebralen und coronaren Hämodynamik feststellen konnte.

Bei zu rascher Injektion von Midazolam tritt auch hier, wie bei den übrigen Benzodiazepinen eine Atemdepression ein (HOFFMANN-LA ROCHE 65), die durch einen erhöhten CO_2-Partialdruck, der wiederum durch verminderte Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf diese Erhöhung (FORSTER 41, KAPP 76) und durch eine Erschlaffung der Schlundmuskulatur, die ja auch zu entsprechender Atembehinderung führt, bedingt ist (GROTE 52).
Bei Alkoholikern und geriatrischen Patienten empfiehlt sich eine vorsichtige Anwendung aller Benzodiazepine, da hier manchmal paradoxe Effekte auftreten wie Agitiertheit und Verwirrungszustände (TOLKSDORF 137).
Nach KAPP (107) empfiehlt sich zur Narkoseinduktion mit

Midazolam neben einer zuverlässigen Prämedikation die Kombination mit dem stark wirksamen Analgetikum Ketamin, um gelegentliche Blutdruckanstiege und Abwehrbewegungen zu vermeiden und ein zuverlässiges Schlaf- und Toleranzstadium mit ausreichender motorischer Ruhe des Patienten zu erreichen.
In dieser Kombination von Midazolam und Ketamin, die eine fast identische Eliminationshalbwertszeit besitzen, können sich die erwünschten Wirkungsqualitäten gegenseitig ergänzen oder potenzieren; Midazolam, das keine analgetische Wirkung besitzt, kann die analgetische Wirkung von Ketamin potenzieren und gleichzeitig können die bei Ketamin auftretenden unerwünschten sympaticomimetischen Nebenwirkungen und unangenehmen Träume durch Midazolam verhindert werden (KAPP 76).

3.2. Ketamin

3.2.1. Wirkungsqualitäten und Nebenwirkungen (in Kombination mit Benzodiazepinen)

1964 wurde das Phencyclidinderivat Ketamin von CORSSEN (24) eingeführt; es besitzt sowohl eine stark analgetische Wirkung als auch eine gute narkotische Komponente, die von der analgetischen Wirkung lange überdauert wird (KUSCHINSKI 90). Mit Ketamin steht ein Mittel mit großer therapeutischer Breite und geringer Toxizität zur Verfügung (LANGREHR 92).
Der durch Ketamin hervorgerufene Zustand wird von CORSSEN (24) als "dissoziative Anästhesie" bezeichnet; damit wird die Dissoziation der Wirkung einerseits auf neocorticale sowie andererseits auf subcorticale Zentren des ZNS betont.
Die Analgesie und der schlafähnliche Zustand werden durch Depression corticaler Elemente erreicht; als Ursache für

die vegetativen bzw. motorischen Erscheinungen gelten die stimulierten, bzw. unbeeinflußten subcorticalen Zentren.
Für die Dauer des Eingriffs führt die Hemmung corticaler Projektions- und Assoziationszentren des Frontalhirns zu Bewußtseinsverlust und Amnesie.
Die von LANGREHR (92) beschriebenen psychomimetischen Effekte werden durch eine Stimulation des Herz- Kreislaufsystems, die wiederum bedingt ist durch eine Enthemmung neuronaler Strukturen im limbischen System,hervorgerufen; sie können jedoch durch Benzodiazepine, die ja eine Hemmwirkung auf daș limbische System besitzen, beseitigt werden (KNOCHE 84).
Durch die Enthemmung von Teilen des aufsteigenden retikulären Systems bleibt der Muskeltonus sowie die Reflextätigkeit erhalten, gelegentlich entstehen auch faszikuläre Muskelbewegungen (KNOCHE 84), es kommt also u.a. auch zu Erscheinungen, die zur Anästhesie nicht erwünscht sind. Sie können ebenfalls durch Benzodiazepine verhindert werden, die durch Hemmung auf- und absteigender Systeme der Formatio reticularis, sowie polysynaptischer Reflexe im Rückenmark,sedierende Effekte auf die Hirnrinde ausüben und eine leichte Muskelrelaxation bewirken.
Unter Anwendung von Ketamin wird eine Steigerung des Herzzeitvolumens (KREUSCHER 87) sowie ein Blutdruck- und Pulsfrequenzanstieg (JUNGER 75) beobachtet, welche durch eine anticholinerge Wirkung von Ketamin und nicht durch eine erhöhte Katecholaminauschüttung (PETER 118, HENSEL 60) bedingt ist. Daraus resultiert eine Vagushemmung, wodurch sich eine.relative Erhöhung des Sympaticotonus ergibt (HENSEL 60).
Von KUSCHINSKI (89) et al wird dem Ketamin eine "cocainähnliche" Wirkung zugesprochen, mit entsprechend verzögerter Rücknahme von Noradrenalin in seine Speicher; sie sehen darin die Ursache der ketaminbedingten Herz- Kreis-

laufveränderungen.
Dieser Anstieg des Blutdrucks und der Pulsfrequenz (ca. 20%), des Herzzeitvolumens, des Pulmonalisdrucks (TARNOW 133), sowie des intracraniellen und intraocularen Druckes kann durch vorangegangene Injektion von 0,15mg/kg KG Midazolam oder 0,02mg/kg KG Flunitrazepam vollständig unterdrückt werden (LANGREHR 94, ALBIN 3).
Die bereits angeführten psychomimetischen Erscheinungen treten vorwiegend als dissoziative Träume mit pseudohalluzinatorischen, visuellen und akustischen Erscheinungen auf (KNOCHE 84, BAER 9) und liegen größtenteils auch unseren postoperativen Befragungen zugrunde (s. dort).

Da unter Ketamin teilweise die Schluck- und Würgereflexe, sowie der Tonus von Zungen- und Rachenmuskulatur erhalten bleiben, werden so Aspirationsgefahr und mechanische Verlegung der Atemwege eingeschränkt.
Das Atemzentrum selbst reagiert mit einer Rhythmusänderung, im Sinne einer Vertiefung und Verlangsamung der Atmung, jedoch ohne Depression (CHEN 20), so daß auch die Blutgase nicht negativ verändert werden (SIEPMANN 127).
Eine mögliche ketaminbedingte Hypersalivation (AXHAUSEN 8) kann durch eine sekrethemmende Prämedikation, z.B. in Kombination mit Atropin, ausgeschlossen werden.
Wie von HELLER und STOLZ (129) festgestellt wurde, tritt bei Anästhesie mit Ketamin keine Beeinträchtigung des Enzymverhaltens von Leber oder Herzmuskel ein und der Lipidstoffwechsel wird nicht gedämpft, wie dies bei herkömmlichen Narkoseverfahren der Fall ist.
HENSEL (60) wies die Stoffwechsel- und Grundumsatzsteigerung anhand der Zunahme des Gesamtsauerstoffverbrauchs nach, und stellte einen leichten Abfall des Glucosespiegels bei gleichzeitig geringem Anstieg der Fettsäurekonzentration fest.

3.2.2. Pharmakokinetik, Metabolismus und Toxikologie

Ketamin, das intravasal nicht proteingebunden ist, wird rasch auf das Gewebe verteilt. Es zeigt, ebenso wie das Midazolam nach i.v. Injektion einen biphasischen Verlauf seiner Plasmaspiegel, im Sinne eines 2-Kompartiment-Modells (WIEBER 145).

Das chirurgische Toleranzstadium (LANGREHR 94), das durch anästhetische Wirkung mit Amnesie und oft geöffneten Augen des Patienten gekennzeichnet ist, stellt sich schlagartig nach 20-40 Sekunden ein. Seine Dauer von ca. 15 Minuten (GORGASS 49) entspricht der Halbwertszeit der ersten Phase.

Die zweite Phase, die durch anhaltenden analgetischen Effekt und durch die Rückkehr des Medikaments und seiner Metabolite aus den Geweben gekennzeichnet ist, entspricht der biologischen Halbwertszeit des Ketamins von ca. 4 Stunden.

Ketamin wird schnell metabolisiert und hauptsächlich über die Nieren in Form verschiedener, schwach wirksamer Metabolite ausgeschieden.

Aufgrund kumulativer Effekte des Ketamins tritt bei wiederholter Injektion eine protrahierte Aufwachphase ein (CORSSEN 25).

Teratogene Wirkung, sowie Schädigung von Leberzellen oder Gewebsunverträglichkeit konnte nicht nachgewiesen werden, außerdem blieben toxikologische Untersuchungen ohne Befund.

Nach KNOCHE (84) ergeben sich somit für die Kombinationsnarkose von Ketamin und Benzodiazepinen hauptsächlich folgende Vorteile:

1. geringgradige Beeinflussung von Herz und Kreislauf
2. leichte Muskelrelaxation
3. Bewußtseinsverlust mit länger dauernder anterograder Amnesie

4. Potenzierung der analgetischen Wirkung des Ketamins
5. vegetative Dämpfung und Unterdrückung der ketaminbedingten psychomimetischen Effekte.

4. KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

4.1. Aufnahme und Speicherung von Kohlenhydraten (KH)

Ca. die Hälfte der menschlichen Nahrung besteht aus KH, die größtenteils der Energiegewinnung dienen (LÖFFLER 105). Sie werden überwiegend in hochpolymerer Form aufgenommen und durch die α-Amylase des Speichels und Pankreassekrets und, ein die α1,6-Bindungen-spaltendes Enzym zerlegt (BOCK 13).
Mit dem Speisebrei in den Intestinaltrakt gelangende Oligosaccharide werden durch spezifische Oligo- und Disaccharidasen gespalten.
Während einige Zucker, wie z.B. Fructose, durch Diffusion oder mit Hilfe eines Transportproteins, im Sinne der erleichterten Diffusion, aufgenommen werden, besteht für Glucose und Galactose ein aktives Transportsystem.
Postprandial erreichen hohe Glucosekonzentrationen und der daraus resultierende hohe Insulinspiegel über das Pfortadersystem die Leber, wodurch hier eine anabole Stoffwechselsituation eintritt. Diese äußert sich durch Stimulation von Glycogen-, Lipoprotein- und Triglyceridsynthese.
Ein Teil,der aus dem Pfortaderblut stammenden Glucose gelangt in die peripheren Gewebe und kann dort mit Hilfe des Insulins aufgenommen werden. In der Skelettmuskulatur dient sie der Energiegewinnung oder wird zunächst, nach Umwandlung in Glycogen, gespeichert. Im Fettgewebe dient die Glucose nach vollzogener Glycolyse, bzw. durchlaufenem Pentosephosphatzyklus, der Triglyceridsynthese.

Die Speicherform der Glucose kann v.a. in Leber und Skelettmuskulatur in Form von Glycogen abgelagert werden, wobei das Leberglycogen (150g) bei Bedarf dem Organismus zugeführt werden kann (LÖFFLER 105).

4.2. Stoffwechsel der Glucose

4.2.1. Überblick

Während im extrazellulären Kompartiment hauptsächlich freie D-Glucose in relativ konstanter Konzentration von 5-6mmol/l vorkommt (LEHNINGER 104), finden wir intrazellulär die phosphorilierten Formen, v.a. Glucose-6-Phosphat (G-6-P) vor.
Glucose-6-Phosphat stellt den Ausgangspunkt für viele verschiedene Stoffwechselwege dar, die im Folgenden kurz aufgeführt werden sollen:

1. Glycolyse
2. Pentosephosphatzyclus
3. Bildung freier Glucose
4. Glycogensynthese
5. Synthesereaktionen (Monosaccharide, Uronsäuren und Heteroglycane) (KARLSON 78).

Anabole Reaktionen wie Glycogenolyse und Gluconeogenese führen zu Glucose-6-Phosphat zurück.

4.2.2. Beschreibung der einzelnen Stoffwechselwege

4.2.2.1. Glycolyse

Alle Zellen des menschlichen Organismus besitzen die Enzyme der Glycolyse und einige Gewebe wie z.B. Nebennierenmark, die Erythrozyten, und unter bestimmten Voraussetzungen das Nervengewebe, sind essentiell auf die anaerobe Glycolyse angewiesen und bauen die Glucose zu Lactat ab, welches an das Blut abgegeben wird.
Der Begriff der Glycolyse wird sowohl für die obengenannte anaerobe Metabolisierung, als auch für den unter Sauerstoffangebot nur bis zum Pyruvat laufenden Abbauweg gebraucht (LEHNINGER 104).

Die Glycolyse wird von 11 im Cytosol physikalisch unabhängig voneinander vorliegender Enzyme gesteuert und durch folgende Summengleichung charakterisiert:

$$\text{Glucose} + 2\ \text{ADP} \longrightarrow 2\ \text{Lactat} + 2\ H_2O + 2\ \text{ATP}$$

Im ersten Abschnitt der Glycolyse,der zum Glycerinaldehyd-3-Phosphat (GAP) führt, wird unter Energieverbrauch (+2 ATP) der energieliefernde Abschnitt (-2 x 2 ATP) des glycolytischen Abbauwegs vorbereitet.

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \longrightarrow \text{G-6-P} + \text{ADP} \qquad \text{R 1}$$

Die Hexokinase und die Glucokinase steuern diese irreversibel verlaufende Reaktion.
Während die Hexokinase in allen Fällen vorkommt und außer Glucose auch andere Hexosen umsetzen kann, kommt die Glucokinase hauptsächlich in Leber und Niere vor, setzt ausschließlich D-Glucose um und besitzt eine wesentlich geringere Affinität zu ihrem Substrat.

$$\text{G-6-P} \longrightarrow \text{F-6-P} \qquad \text{R 2}$$

Diese Isomerisierungsreaktion führt zu Fructose-6-Phosphat, welches unter ATP-Verbrauch innerhalb der Phosphofructokinasereaktion umgesetzt wird.

$$\text{F-6-P} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Fructose-1,6-Diphosphat (F-1,6-P)} + \text{ADP} \qquad \text{R 3}$$

Diese Reaktion, die durch verschiedene Faktoren gesteuert werden kann, stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Glycolyse dar und wird deshalb auch als Schrittmacher- oder Schlüsselreaktion bezeichnet.
Aufgrund ihres exergonischen Reaktionsablaufs, wodurch relativ hohe Konzentrationen an F-1,6-P entstehen, wird

die folgende von der Fructosediphosphataldolase gesteuerte und leicht endergonisch verlaufende Reaktion ermöglicht.

F-1,6-P ⟶ GAP + DAP (Dihydroxyacetonphos.) R 4

Die Gleichgewichtseinstellung zwischen den beiden entstandenen Triosephosphaten erfolgt durch die Trioseisomerase.

GAP ⟷ DAP R 5

Das nun vorliegende GAP stellt das Substrat für den energieliefernden zweiten Abschnitt der Glycolyse dar:

$GAP + NAD^+ + P_i \longrightarrow 1,3\text{-DPG} + NADH_2$ R 6

Die Anlagerung des anorganischen Phosphats (P_i) am C_1-Atom des GAP in Säureanhydritbindung verschafft dem Molekül ein so hohes Gruppenübertragungspotential, daß in der Folge die Phosphatgruppe auf ADP übertragen werden kann.

1,3-DPG: 1,3-Diphosphoglycerat/3-PG 3-Phosphoglycerat

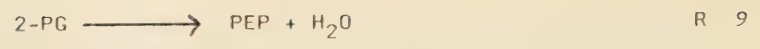
1,3-DPG + ADP ⟶ 3-PG + ATP R 7

Diese exergonisch verlaufende Reaktion wird durch die Phosphoglyceratkinase gesteuert.

3-PG ⟶ 2-PG R 8

Diese Umwandlung des 3-PG in 2-PG wird durch die Phosphoglyceratmutase ermöglicht, welche 2,3-DPG als Cosubstrat benötigt.

PEP: Phosphoenolpyruvat



R 9

Nach Wasserabspaltung am 2-PG besitzt das Molekül ein so großes Phosphatgruppenübertragungspotential, daß die Übertragung der Phosphatgruppe auf ADP erfolgen kann.

R 10

Gesteuert wird diese Reaktion durch die Pyruvatkinase, welche durch verschiedene Metabolite und Cosubstrate allosterisch beeinflußt werden kann.

R 11

Diese durch die Lactathydrogenase (LDH) gesteuerte Reaktion kommt in den meisten Geweben nur bei Sauerstoffmangel vor und dient der Reoxidation des in der Glycolyse entstandenen $NADH_2$ und ist deshalb für die Unterhaltung der anaeroben Glycolyse notwendig (R 6) (LÖFFLER 105).
Unter Sauerstoffangebot dagegen findet die Lactatdehydrogenase-Reaktion nicht statt, da in diesem Fall $NADH_2$ innerhalb der Atmungskette reoxidiert werden kann und so der Energiegewinnung dient.
Das Pyruvat wird dann vorwiegend oxidativ decarboxyliert und dem Citratzyklus zugeführt oder zu Synthesereaktionen (u.a. Fettsäuresynthese) herangezogen.
Die Verwertung anaerob entstandenen Lactats kann lediglich in der Leber erfolgen, welche dann nach erfolgter Gluconeogenese die dabei entstandene Glucose wieder an das Gewebe abgibt. Dieser Vorgang wird als CORI-ZYKLUS bezeichnet (LEHNINGER 104).

4.2.2.2. Gluconeogenese

In einzelnen menschlichen Geweben wie Nebennierenmark, Erythrozyten (mit Einschränkung das Nervengewebe) kann ausschließlich Glucose zur Energiegewinnung herangezogen werden (DEUTSCH 29). Dies bedingt, daß der Organismus auf die Neusynthese von Glucose aus glucoplastischen Aminosäuren, Glycerin, Lactat und Zwischenprodukten des Citratzyklus angewiesen ist, v.a. wenn man berücksichtigt, daß die Glycogenspeicherfähigkeit von Leber und Muskulatur sehr begrenzt ist.
Zur Gluconeogenese sind v.a. Leber und Niere befähigt, die zu diesem Zweck Stoffwechselprodukte aus anderen Geweben aufnehmen können und die gebildete Glucose an das Blut abgeben oder zu Synthesereaktionen verwenden (LÖFFLER 105).
Prinzipiell stellt die Gluconeogenese eine in umgekehrter Richtung verlaufende Glycolyse dar, bei der jedoch aus energetischen Gründen die Hexo- bzw. Glucokinase-, die Phosphofructokinase- und die Pyruvatkinasereaktion umgangen werden müssen (LEHNINGER 104).
Zur Umgehung der letztgenannten Reaktion muß Pyruvat über Oxalacetat in Phosphoenolpyruvat unter relativ großem Energieaufwand verwandelt werden.
Die Phosphofructokinasereaktion wird ebenfalls unter Energieverlust mit Hilfe der Fructose-1,6-Biphosphatase, die die Phosphatgruppe am C_1-Atom als anorganisches Phosphat abspaltet, umgangen.
Falls das Syntheseprodukt als freie Glucose an das Blut abgegeben werden soll, muß die Phosphatgruppe von G-6-P abgespalten werden. Diese Reaktion stellt die Umgehung der Hexose- bzw. Glucokinasereaktion unter Abspaltung des anorganischen Phosphats dar, welche nur von Leber-, Nieren- und Intestinalmucosazellen vollzogen werden kann (LÖFFLER 105).

Während also bei der anaeroben Glycolyse 2 Mol ATP pro

Mol Glucose gebildet werden können, sind für die Synthese von 1 Mol Glucose aus den Triosen 6 Mol ATP notwendig. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer übergeordneten Regulation, die den gleichzeitigen Ablauf beider Stoffwechselwege verhindert (LEHNINGER 104).

4.2.2.3. Der Pentosephosphatcyclus (PPC)

Der PPC wird vom Organismus v.a. dann beschritten, wenn Pentosen, reduziertes NADP oder andere Zucker benötigt werden.
Er ist zwar quantitativ weniger bedeutend, wird aber v.a. in den Fettzellen, steroid-produzierenden Zellen und den Erythrozyten aktiviert, wenn entsprechende Substrate oder Cosubstrate benötigt werden.

4.2.2.4. Die Glycogenolyse

Glycogen besteht ausschließlich aus Glucosemolekülen, die entweder α1-4 oder α1-6 glycosidisch verbunden sind. Es stellt ein hoch polymeres, rasch mobilisierbares Reservekohlenhydrat dar, das v.a. in Leber- und Muskelzellen vorkommt.
Bei fallendem Blutglucosespiegel wird die Glycogenphosphorylase aktiviert, welche unter Anlagerung von anorganischem Phosphat, Glucose-1-Phosphat freisetzt. Glucose-1-Phosphat kann nun nach Umwandlung in Glucose-6-Phosphat in die unter Abschnitt 1 genannten Stoffwechselwege eingeschleust werden (LEHNINGER 104).
Die α1-6-Bindungen der Verzweigungsstellen werden von der Amylo-1,6-Glucosidase, unter Abgabe freier Glucose hydrolytisch gespalten (LÖFFLER 105).
Während das Speicherglycogen der Leber dem Gesamtorganismus zur Verfügung gestellt werden kann, dient das Muskelglycogen fast ausschließlich zur Deckung seines Eigenbe-

darfs.

4.2.2.5. Die Glycogensynthese

Die Enzyme der Glycogensynthese können ihre Aufgabe erfüllen, wenn einerseits ein Startermolekül vorliegt und zum andern die Glucose in ihren aktivierten Zustand versetzt werden kann.
Das Startermolekül wird durch ein Polypeptid mit angehängter Polysaccharidkette repräsentiert, an welchem die Glycogensynthetase ansetzen kann (KARLSON 78).
Die Aktivierung der Glucose wird vollzogen, indem zunächst G-6-P in G-1-P verwandelt wird, welches anschließend mit Hilfe von UTP in UDP-Glucose überführt werden kann (LEHNINGER 104). Die letztgenannte Verbindung kann nun unter Abspaltung von UDP durch die Glycogensynthetase mit einem terminalen Glycosylrest oder dem Startermolekül α1-4 glycosidisch verbunden werden (LÖFFLER 105). Ist auf diese Weise eine Kette aus 12 Glucoseeinheiten (FÖRSTER 39) entstanden, wird sie von der Amylo-1,4-1,6-Transglycosylase in α1-6 glycosidischer Bindung an eine benachbarte Kette angehängt, wodurch einerseits eine Verzweigung entsteht und andererseits ein Angriffspunkt für die Glycogensynthetase wieder frei wird.
Der unter großem Energieaufwand (3 Mol ATP pro Mol Glucose) entstandene Glycogenbaum erlaubt im Bedarfsfall eine Abspaltung seiner Glucoseeinheiten, die ohne Energieaufwand durch Anlagerung von anorganischem Phosphat in phosphorilierter Form frei werden.

4.3. Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels

Die Aufrechterhaltung eines etwa gleichbleibenden Spiegels freier Glucose ist für den Organismus von großer Bedeutung, da die Glucose einerseits einen für alle Zellen schnell greifbaren Nährstoff darstellt und andererseits sogar für einige Gewebe essentieller Energielieferant ist.
Aus diesem Grund besitzt der Organismus ein sehr kompliziertes Regelsystem, welches in der Lage ist, Glucoseverbrauch und -produktion sowie Glucosespeicherung und -mobilisierung so zu koordinieren, daß der Glucosespiegel unabhängig von der Nahrungsaufnahme und dem Energieverbrauch annähernd konstant bleibt (LÖFFLER 105, KARLSON 79).
Die Regulation findet auf mehreren Ebenen statt, welche aber eng zusammenarbeiten und sich gegenseitig beeinflussen (LEHNINGER 104).
Das ZNS vollzieht die Anpassung des endokrinen Systems an die aktuelle Situation (JÄNIG 69), indem es beispielsweise unter Belastung höhere Adrenalin- und Cortisolspiegel bewirkt.
Das Endokrinium selbst kann nun über die Einstellung eines bestimmten Hormonstatus die Zielgewebe so beeinflussen, daß eine koordinierte und den Bedürfnissen des Organismus entsprechende Stoffwechsellage entsteht.
Die dritte Regulationsebene stellt die genetische Kontrolle induzierbarer Enzyme dar, wobei die Enzymsynthese durch deren Substrat, durch andere Substanzen oder durch Hormone geregelt wird (LEHNINGER 104).
Einen weiteren Angriffspunkt der Steurung bieten regulatorische Enzyme, die meist am Beginn eines oder an den Verzweigungsstellen verschiedener Stoffwechselwege stehen. Diese Enzyme können allosterisch, durch Interconversion (LÖFFLER 105/ LEHNINGER 104) oder durch Modifikation mittels Phosphorilierung aktiviert bzw. gehemmt werden. Auslösend wirken hier meist Substrate, Endprodukte, andere

Metabolite oder Cosubstrate.
Darüberhinaus nehmen pH-Wert, die einzelnen Konzentrationen in der Zelle und der Energieinhalt (ATKINSON) Einfluß auf das Stoffwechselgeschehen.

So hängt die Regulation des KH-Stoffwechsels einerseits vom Energieinhalt der Zelle, bestehend aus direkten (v.a. ATP) und indirekten Energieträgern (wie langkettigen Fettsäuren, Citrat, Acetyl-CoA und reduziertem NAD und FAD), ab (LÖFFLER). Andererseits sorgt das endokrine System zusammen mit dem ZNS, für eine dem Gesamtorganismus dienende Zusammenarbeit der Organe, die eine Stoffwechselanpassung an die aktuellen Anforderungen, die sich durch endogene und exogene Faktoren laufend ändern, erlaubt (BRÜCK 16).

4.3.1. Regulation der Stoffwechselwege

4.3.1.1. Die Glycogenolyse und Glycogensynthese

Die Einstellung der Stoffwechsellage des Organismus in Richtung Glucosespeicherung bzw. Glycogenmobilisierung werden einerseits vom Hormonsystem über die Einstellung eines entsprechenden c-AMP-Spiegels in der Zelle und andererseits durch Stoffwechselprodukte, Metabolite und Cosubstrate bewirkt.
Die Proteinkinase, die über eine zwischengeschaltete Kinase die Bildung der aktiven tetrameren Form der Phosphorylase (Glycogenabbau) herstellt und die Überführung der Glycogensynthetase in die inaktivere D-Form induziert, wird durch Erhöhung der c-AMP-Konzentration aktiviert, sobald ein entsprechender hormoneller Reiz vorliegt. Durch Phosphorilierung beider Enzyme, die durch die Proteinkinase bewirkt wird, kommt deren Interconversion zustande; dabei wird die aktive Form des einen und die inaktive Form des anderen hergestellt und so ein paralleler Ablauf von Synthese und Abbau verhindert. Außerdem wird bei hoher

AMP-Konzentration, was einem niedrigen Energieinhalt der Zelle entspricht, die Glycogenolyse durch allosterische Beeinflussung der inaktiven Phosphorylase stimuliert (LEHNINGER 104).
Ist jedoch das Angebot an Glucose groß, tritt die Phosphoproteinphosphatase in Aktion und dephosphoryliert die beiden interconvertierbaren Enzyme, wodurch die Umschaltung auf die Synthesereaktion erfolgt. Bei hohen Glycogenkonzentrationen wird die Glycogensynthetase gehemmt (LEHNINGER 104), während hohe G-6-P-Konzentrationen sogar die weniger aktive D-Form (D= dependant, bezogen auf G-6-P) der Synthetase allosterisch stimulieren.

4.3.1.2. Gluconeogenese und Glycolyse

Die endokrine Regulation einerseits und der Energieinhalt der Zelle, das Substratangebot, die Metabolite und die Stoffwechselendprodukte andererseits sind verantwortlich für die Stoffwechseleinstellung in Richting auf Glucoseabbau bzw. Neusynthese.
Gluconeogenese und Glycolyse werden überwiegend durch gemeinsame Enzyme katalysiert. Lediglich an bestimmten Stellen der Stoffwechselwege müssen aus energetischen Gründen bei der Gluconeogenese einzelne Reaktionen der Glycolyse umgangen werden. Die Enzyme, welche die letztgenannten Reaktionen steuern, sind Angriffspunkte für alle regulatorischen Einflüsse, sind dementsprechend geschwindigkeitsbestimmend für den betreffenden Stoffwechselweg und werden als Schrittmacherenzyme bezeichnet.
Für die Glycolyse stellen die Phosphofructokinase, die Pyruvatkinase und die das Pyruvat in die Fettsäuresynthese bzw. in den Citratcyclus einschleusende Pyruvatdehydrogenase derartige Schlüsselenzyme dar. Damit kann die Glycolyse durch veratembare ($NADH_2$, langkettige FS, Citrat, Acetyl-CoA) bzw. energiereiche Substanzen (ATP) gehemmt und durch einen geringen zellulären Energieinhalt

stimuliert werden (LEHNINGER 104, LÖFFLER 105).
Reichern sich dagegen Acetyl-CoA und $NADH_2$ an, so wird über die Hemmung der Pyruvatdehydrogenase und die daraus resultierende Erhöhung der Pyruvatkonzentration die Gluconeogenese gesteigert (LÖFFLER 105). Dieser Stoffwechselweg wird ebenfalls durch einen hohen ATP/AMP-Quotienten gefördert, wogegen AMP die Gluconeogenese auf der Stufe der Fructose-1,6-Diphosphatase hemmt.
Der Pentosephosphatcyclus wird verstärkt beschritten, wenn ein hohes KH-Angebot vorliegt und besonders viel reduziertes NADP zur FS-Synthese benötigt wird (KARLSON 78).

4.3.2. Übergreifende Regulation durch das endokrine System

Eine der Aufgaben des endokrinen Systems besteht in der Anpassung des Stoffwechsels eines Organismus an die aktuellen Anforderungen, wie Nahrungsaufnahme und -karenz, sowie an besondere Belastungssituationen.
Tritt nach Nahrungsaufnahme ein Ruhezustand ein, so finden wir einen hohen Insulin/Glucagon-Quotienten, der die Speicherung der resorbierten Substanzen ermöglicht (LAUBE 99).
Die Ausschüttung des in den B-Zellen des Pankreas gebildeten Insulins in das Pfortadersystem wird v.a. durch steigende Glucose- und Aminosäurespiegel, sowie durch einige gastrointestinale Hormone ausgelöst (KARLSON 79). Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von etwa 5 Minuten (LEHNINGER 104) wird eine sehr feine Regulation ermöglicht. Insulin besitzt eine gegenüber anderen Stoffwechselhormonen antagonistische Wirkung und beeinflußt den second messenger seiner Zielzellen, wobei quantitativ folgende Gewebe von besonderer Bedeutung sind.
Die L e b e r erreichen nach der Nahrungsaufnahme hohe Glucose- und Insulinspiegel. Über die Aktivierung

der Glycolyse, der Glycogensynthese, des Pentosephosphatcyclus und der Fettsäure- bzw. Lipoproteinsynthese wird nun eine Speicherung der aufgenommenen Nahrungsbestandteile in Form von Glycogen und Triglyceriden erreicht. Katabole Reaktionen werden bei dieser Stoffwechseleinstellung unterdrückt; die Triglyceride werden in Form von Lipoproteinen an das Blut abgegeben.
Ebenso wie der Anteil der Glucose, der die Leber passiert hat, können nun auch die o.g. Lipoproteine mit Hilfe des Insulins vom F e t t g e w e b e aufgenommen werden. Hier laufen ebenfalls Glycolyse und Pentosephosphatcyclus verstärkt, um die für die Fettsäure- und Triglyceridsynthese notwendigen Substanzen bereitzustellen (BOCK 13, LEHNINGER 104).
Im M u s k e l g e w e b e führt Insulin zur raschen Aufnahme von Glucose, Aminosäuren und Lipiden, welche der Glycogen- und Proteinsynthese zugeführt werden (BOCK 13).

Im B l u t beobachten wir einen aus den o.g. Organaktivitäten resultierenden Abfall der Glucose- AS- und Lipidspiegel.
Bei längerer Nahrungskarenz bewirkt der abfallende Blutzuckerspiegel eine Steigerung der Glucagonausschüttung und die Einstellung der Insulinsekretion.
Die Zielzellen für das Glucagon sind die Leberzellen, in welchen das Hormon eine insulinantagonistische Wirkung entfaltet. Daraus erfolgt eine verstärkte Aufnahme von Metaboliten wie Glycerin, Lactat und Pyruvat aus dem Blut, welche der durch glucagonstimulierten Gluconeogenese zugeführt werden. In diesem Sinne finden auch die Aminosäuren Verwendung, die z.T. dem Muskelgewebe entstammen, wo aufgrund des Insulinmangels katabole Reaktionen ablaufen (KARLSON 79), und die durch Glucagon vermehrt in die Leberzellen gelangen. Darüberhinaus entsteht Glucose aus der gesteigert ablaufenden Glycogenolyse und wird an das Blut abgegeben.

Da außer Hypoglycämie auch Katecholamine, gastrointestinale Hormone, hohe Aminosäurespiegel und körperliche Belastung eine erhöhte Glucagonsekretion auslösen können, kann dem Glucagon eine blutzuckererhöhende bzw. -stabilisierende Wirkung zugeordnet werden (BOCK 13).
Sehr starke körperliche und psychische Belastungen, schwere Hypoglycämie oder auch Narkose und Operation (GÜNTHER 54, BOCK 13) können durch den Begriff Streß gefaßt werden und stellen für den Organismus und den Stoffwechsel starke Belastungssituationen dar, denen durch die Ausschüttung mehrerer Hormone (Katecholamine, Glucagon, Wachstumshormon und Glucocorticoide) entgegengewirkt werden soll.

4.4. Auswirkungen von Streß auf den KH-Stoffwechsel

Unter dem Begriff Streß versteht man ein sehr charakteristisches Syndrom (PSCHYREMBEL 119), welches durch ganz unspezifische Ursachen, häufig Stressor, Noxe, Trauma oder Aggression genannt, hervorgerufen wird (HAIDER 57).

Derartige Stressoren, beispielsweise Gewalteinwirkung, langer Nahrungsentzug, schwere Erkrankung oder eine Integritätsverletzung des Körpers durch eine Operation (LEHNINGER 104), werden durch spezifische Reaktionen des Organismus beantwortet. Im Hinblick auf seinen Stoffwechsel versucht der Organismus durch Nutzung endogener Substrate, der Unfähigkeit zur Nahrungsbeschaffung zu begegnen (HAIDER 57). SELYE gliederte diese Antwort des Organismus in die drei Phasen Alarmreaktion, Widerstand gegen bzw. Adaptation an den Stressor und Dekompensation bzw. Erschöpfung, und erfaßte sie unter dem Begriff Adaptationssyndrom.
Bei der Alarmreaktion werden Katecholamine, Glucagon, Wachstumshormon, Glucocorticoide und ACTH freigesetzt; dadurch wird über eine Erhöhung des c-AMP-Spiegels haupt-

sächlich eine Bereitstellung von Energieträgern aus den Speichern bewirkt.
Die Katecholaminauschüttung, die aufgrund eines durch den Stressor ausgelösten neuralen Reizes entsteht, ist der wichtigste Faktor, der den Körper in Abwehrbereitschaft versetzen soll (LÖFFLER 105). Deshalb werden die Katecholamine auch als "fit-for-fight-hormone" bezeichnet.
Durch Stimulation der Glycogenolyse und Proteolyse entsteht Glucose und über die aktivierte Fettgewebslipase werden freie Fettsäuren bereitgestellt (LEHNINGER 104). Die bereitgestellten Substrate werden durch die Stimulation der Insulinsekretion aufgenommen und verwertet (LÖFFLER 105).
In der zweiten Phase versucht der Körper die geringen Glucosevorräte zu schonen und sie für die essentiell glucosebedürftigen Gewebe zu reservieren und bereitet sich so auf eine längere Zeit der Unabhängigkeit vor (HAIDER 57). Der Glucoseverbrauch in der Peripherie kann durch die Entwicklung einer gewissen Insulinresistenz eingeschränkt werden (GRÜNERT 53), während die Fett- und Proteinkatabolie bei noch hohem Katecholaminspiegel weiterbesteht und der Energiegewinnung dient.
Die Erschöpfungs- oder Dekompensationsphase ist nicht reversibel und tritt unter weiterbestehendem schweren Stressor ein. Dabei treten durch die hohen Konzentrationen freier Fettsäuren Organschädigungen v.a. an Herz und Lungen auf (GÜNTHER 54) und die Utilisation von Glucose wird noch zusätzlich zur Insulinresistenz gehemmt (GÜNTHER 54), so daß, auch durch den Fettsäureabbau, ein ungünstiger respiratorischer Quotient herbeigeführt wird. Durch die verstärkte Gluconeogenese aus Protein kommt es zu einer Abnahme funktionell wichtiger Eiweißkörper, woraus Gerinnungsstörungen, Abwehrschwäche, Enzymverluste etc. resultieren können. Durch die schlechte Energielage, die hauptsächlich durch Mikrozirkulati-

onsstörungen bedingt ist, werden Membranschädigungen und eine Ansammlung saurer Metabolite hervorgerufen, was wiederum zu schweren Elektrolyt- und Zellfunktionsstörungen führen kann.
STREMMEL (130) und JOHNSON (73) fanden unabhängig voneinander, daß der durch Narkose und OP hervorgerufene Stressor über entsprechende Hormonausschüttung (v.a. Adrenalin) und durch das Auftreten einer gewissen zellulären Insulinresistenz eine Stoffwechseländerung bewirkt. Dieses "Postaggressionssyndrom" (HAIDER 57, GÜNTHER 54) ist durch einen Blutzuckeranstieg durch Ausschüttung kataboler und kontrainsulinär wirkender Hormone ("postoperativer Diabetes") (THOMSEN 135) und durch die Zunahme von freien Fettsäuren, von Glycerin und von Ketonkörpern bedingt.

Die Ergebnisse verschiedener Autoren bezüglich der Insulinsekretion stimmen nicht überein, jedoch fand eine überwiegende Mehrheit einen Zusammenhang zwischen Stimulation der Insulinsekretion und geringerer Ansprechbarkeit der Zielzellen durch die antagonistische Wirkung gleichzeitig ausgeschütteter stoffwechselaktiver Hormone.

4.5. Zusammenhang zwischen KH- und Lipidstoffwechsel

KH- und Lipidstoffwechsel sind eng miteinander verflochten, da einerseits die Regulation über gemeinsame stoffwechselaktive Hormone erfolgt und andererseits beide Stoffwechselwege in eine gemeinsame Endstrecke einmünden (KARLSON 78).
Im System der endokrinen Stoffwechselregulation nehmen die Hormone Insulin, Adrenalin, Glucagon und Glucocorticoide eine besonders wichtige Position ein. Adrenalin und Glucagon verursachen über die Induktion eines höheren intrazellulären c-AMP-Spiegels eine katabole Stoffwechsellage, während Insulin den c-AMP-Spiegel senkt und damit die Zellen auf anabole Stoffwechselleistungen um-

stellt (EGGSTEIN 36). Glucocorticoide wirken dagegen in bezug auf die Stoffwechselregulation synergisch zu Glucagon und Adrenalin und verändern die zellulären Enzymmuster in der Weise, daß in der Leber anabol und in den peripheren Geweben katabol wirkende Enzyme vermehrt synthetisiert werden.
Die Substrate für katabole Reaktionen beider Stoffwechselbereiche können im Organismus gespeichert und bei Energiebedarf bzw. Nahrungskarenz mobilisiert werden. Hierbei stellt Glycogen einen schnell greifbaren, jedoch quantitativ begrenzten KH-Speicher dar, während die Triglyceride in fast unbegrenzter Menge gespeichert werden können und sie somit Zeiten langer Nahrungskarenz überbrücken können.
In der Anfangsphase einer längeren Belastungssituation mit hohem Energieverbrauch werden hauptsächlich KH abgebaut, wogegen später der größte Energieanteil durch die Fettsäurenoxidation bereitgestellt wird. Diese Stoffwechselregulation dient der Einsparung der begrenzt speicherbaren Glucose und wird durch Metabolite induziert, die bei hoher glycolytischer Umsatzrate anfallen (LEHNINGER 104, LÖFFLER 105). Somit dient einerseits der große Fettspeicher der Einsparung der Glucosereserven, während andererseits reichlich zugeführte KH der Triglyceridsynthese zugeführt werden und damit der Auffüllung der Fettspeicher dienen.

4.6. Bedeutung der analysierten Metabolite

4.6.1. Das System ATP, ADP,AMP

Alle katabolen Reaktionen einer Zelle dienen der Energiefreisetzung oder -konservierung in Form von chemischer Energie (KARLSON 78).
Hier stellt ATP, welches in seiner terminalen Phosphatbindung einen bestimmten Energiebetrag enthält, gleichsam

eine Energiewährung dar, die bei Bedarf zu Synthesereaktionen oder Arbeitsleistungen herangezogen werden kann (LEHNINGER 104). Der bei der Hydrolyse freisetzbare Energiequant ist aber nicht identisch mit der Bindungsenergie im physikalischen Sinne, sondern drückt den Differenzbetrag zwischen den Freien Energien der phosphorylierten Verbindung und ihren Hydrolyseprodukten aus. Daher beschreibt die Bezeichnung "Bindung mit hohem Gruppenübertragungspotential" die tatsächlichen Verhältnisse besser (LÖFFLER 105).
Als Maß, welches auch dem Vergleich verschiedener energiereicher Verbindungen dienen kann, wurde die freiwerdende Energie bei Übertragung der Phosphatgruppe auf H_2O unter Standartbedingungen bestimmt. Es ergibt sich folgende, nach Höhe des Gruppenübertragungspotentials geordnete Aufstellung, anhand welcher auch der energetische Aspekt der Glycolyse deutlich wird.

Verbindung	G_o	Verb.	G_o	Verb.	G_o
PEP	-62	ATP	-31	F-6-P	-16
1,3-DPG	-49	ADP	-31	G-6-P	-14
Kreatin-P	-43	G-1-P	-21	AMP	-12

(Werte gerundet nach LEHNINGER 104)

Bei Vorliegen der entsprechenden Enzyme kann beispielsweise ATP durch PEP und 1,3-DPG regeneriert werden oder Glucose, Glycerin oder Fructose durch ATP phosphoriliert werden.
Neben der Funktion des mobilen Energiespeichers und -überträgers, die von F. LIPMAN bereits 1941 festgestellt wurde, nimmt das ATP/AMP-System aufgrund seiner Mittelstellung innerhalb der energiereichen Verbindungen hier eine Mittlerrolle wahr. Darüberhinaus kann das ATP/AMP-System als gemeinsames Zwischenprodukt auftreten und nach Phosphorylierung durch eine erste stark exergonische Reaktion eine folgende, nicht freiwillig ablaufende Reaktion, mit Hilfe seines hohen Gruppenübertragungspotentials, er-

möglichen.
Die Konzentrationen von ATP, ADP und AMP werden in der Zelle normalerweise konstant gehalten, wobei der ATP-Gehalt stark überwiegt. Sie werden, wie dies bereits Anfang der 40er Jahre von LYNEN, LIPMAN und KALCKAR festgestellt wurde, durch "Nachfrage und Angebot" geregelt. So werden, wie bei der Regulation der Glycolyse bereits beschrieben, unter hohem ATP-Gehalt anabole Stoffwechselwege beschritten und katabole gestoppt, während niedrige ATP-Konzentrationen oder hohe AMP- und ADP-Konzentrationen den umgekehrten Effekt auslösen (LÖFFLER 105).
Als Maß wurde von E. ATKINSON ein zellulärer Energieinhalt definiert, der Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann, wobei ein Wert von 1 bedeuten würde, daß das gesamte System als ATP vorläge, während bei einem Energieinhalt von 0 ausschließlich AMP vorhanden wäre. Der physiologische Energieinhalt von 0,85 wird normalerweise konstant gehalten, wobei das Maß der Abweichung die Geschwindigkeit anaboler bzw. kataboler Reaktionen mitbestimmt (LEHNINGER 104).
ATP, ADP und AMP können über Transphosphorylierungsreaktionen ohne Verlust an Freier Energie Phosphatgruppen austauschen und so ineinander überführt werden (LÖFFLER 105). So können bei der umkehrbaren Adenylatkinasereaktion aus ATP und AMP zwei ADP entstehen.
Bei Phosphorylierungsreaktionen dagegen entstehen energieärmere Phosphate, so daß diese ATP-verbrauchenden Reaktionen irreversibel verlaufen und Wärmeenergie freisetzen (LÖFFLER 105).
Die Regenerierung von ATP wird durch Koppelung an exergonische Reaktionen ermöglicht (LEHNINGER 104), bei denen der Verlust an Freier Energie mindestens in der Größe der Hydrolyseenergie der energiereichen Phosphatbindungen liegen muß (LÖFFLER 105). Eine derartige Koppelung ist in der Glycolyse, im Citratcyclus und

v.a. bei der Atmungskettenphosphorylierung verwirklicht.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Konzentrationen von ATP, ADP und AMP einen Spiegel der energetischen Situation der Zelle darstellen (LEHNINGER 104) und als Regulatoren wirken, die mitbestimmen, ob, und mit welcher Geschwindigkeit, anaboler bzw. kataboler Stoffwechselweg abläuft.

4.6.2. Glucose und Glucose-6-Phosphat (G-6-P)

In den vorangegangenen Kapiteln wurde bereits auf die Bedeutung dieser beiden Stoffwechselparameter eingegangen und deren Stellung innerhalb des KH-Stoffwechsels dargestellt. Ebenso wurden die von diesen Substanzen ausgehenden Stoffwechselwege beschrieben und aufgezeigt, durch welche Faktoren der Organismus regulierend wirkt und in wie weit diese Substanzen selbst regulatorisch wirksam sind.
Aufgrund der unter Narkose- bzw. Operationsbedingungen entstehenden Hormonkonstellation (v.a. erhöhte Katecholamin- und Glucocorticoidspiegel), wird auf verschiedenen Wegen eine Erhöhung des Glucosespiegels bewirkt.

Dies geschieht zum einen direkt über die Bereitstellung von Glucose durch die gesteigerte Glycogenolyse und den verstärkten Abbau glucoplastischer AS, zum anderen über die Konz.-Erhöhung bestimmter Metabolite, die hemmend auf die Glycolyse wirken und die damit indirekt den Glucosespiegel beeinflussen. Diese Metabolite entstehen bei dem, unter der genannten Hormonkonstellation, forcierten Ablauf kataboler Reaktionen, wie Lipolyse und Abbau ketoplastischer AS und bestehen v.a. aus freien Fettsäuren, Ketonkörpern, Acetyl-CoA und Citrat.
Die Hexokinase führt die Glucose in den glycolytischen Abbauweg über die Umwandlung in G-6-P ein, welches nun aufgrund der relativ höheren Enzymaktivität der Phos-

phohexoseisomerase (NEWSHOLME 115) sofort in F-6-P verwandelt wird.

4.6.3. Fructose-6-Phosphat (F-6-P)

Der glycolytische Weg führt nun über die Phosphofructokinase, die als Schrittmacherenzym der Glycolyse durch verschiedene Faktoren beeinflußt werden kann, weiter zum F-1,6-P.
Eine katabole Stoffwechsellage und eine damit verbundene hohe Enzymaktivität stellt sich ein unter erhöhten ADP- und AMP-Spiegeln, beim Vorliegen von F-6-P und F-1,6-P (LÖFFLER 105) und bei hohen Glucosespiegeln. Unter diesen Bedingungen wäre nun, aufgrund der hohen Umsatzrate der Phosphofructokinase, mit einer Abnahme des F-6-P-Spiegels zu rechnen.
Wird das Enzym dagegen, unter anaboler Stoffwechsellage, durch hohe ATP- und Citratspiegel gehemmt, so ist eine mäßige Erhöhung des F-6-P-Spiegels zu erwarten. Starke Anstiege können nicht entstehen, da vermehrt entstehendes F-6-P in der vorgeschalteten reversiblen Reaktion sofort zu G-6-P isomerisiert werden würde, was über eine Hemmung der Hexokinase seine eigene Anlieferung hemmen würde.

5. PATIENTENAUSWAHL, MATERIAL UND METHODIK

5.1. Patientenauswahl

Unsere Untersuchungen wurden an der HNO-Klinik in Tübingen anhand von 30 Patienten durchgeführt, worunter sich 24 Männer und 6 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 36 Jahren und einem Durchschnittsgewicht von 74kg befanden.
Um eine größtmögliche Homogenität bezüglich der ausgewählten Patienten zu erzielen, schlossen wir Patienten mit Diabetes mellitus, schweren Leberschäden oder anderen Stoffwechselerkrankungen in der Anamnese von vornherein aus und verzichteten auch auf die Aufnahme von Kindern.
Außerdem versuchten wir Operationen mit einer Narkosedauer zwischen 60 und 90 Minuten auszuwählen, was jedoch nicht immer gewährleistet war, da nicht in jedem Falle die angegebene OP-Dauer eingehalten werden konnte, so daß wir von einer mittleren Narkosedauer von ca. 85 Minuten ausgehen müssen (Streuung zwischen 35 und 200 Minuten).

Nach dieser Vorauswahl besuchten wir die Patienten am Vorabend des geplanten OP-Tages. Dabei wurden sie ausführlich über das geplante Narkoseverfahren, seine Wirkungsweise und Vorteile aufgeklärt und über bisherige Erfahrungen berichtet. Außerdem wurde den Patienten der Ablauf des OP-Tages beschrieben und so versucht, vorhandene Ängste zu reduzieren. Alle Patienten wurden darauf hingewiesen, daß Midazolam bisher nur für Untersuchungszwecke freigegeben ist und daß sie sich bezüglich der Anwendung dieses Medikaments frei entscheiden könnten. Ferner wurden die Patienten darüber informiert, daß wir sie postoperativ abends über ihre Erfahrungen und Eindrücke während der Narkose befragen wollten. Alle untersuchten Patienten gaben ihre Einverständniserklärung, was auf dem Narkoseprotokoll vermerkt wurde.

5.2. Narkoseverfahren

Als Prämedikation, die ca. 30 Minuten vor Narkosebeginn durchgeführt wurde, erhielten alle Patienten Thalamonal und Atropin i.m., je nach Körpergewicht und Alter dosiert.

Während der Venenpunktion und der präoperativen Blutabnahme stellten wir den Patienten bestimmte Fragen, auf die wir dann bei der abendlichen Visite nochmals eingingen, um so konkrete Anhaltspunkte für die Beurteilung der Amnesie zu erlangen.
Die Narkose wurde mit Midazolam (0,15mg/kg KG als Richtwert), das ganz langsam injiziert wurde, eingeleitet, und dabei das Verhalten des Patienten beobachtet und untersucht (Lidschluß, Palpebralreflex).
Anschließend wurde Ketamin in einer Dosierung von 1 bis 1,5mg/kg KG und Succinyl-Cholin (Succinyl Astra^{R}) als Vorbereitung zur Intubation verabreicht.
Die weitere intraoperative Relaxation wurde entweder mit Pancuronium-Bromid (Pancuronium^{R}) oder durch Gabe eines Succinyl-Tropfs durchgeführt. Die Beatmung erfolgte kontrolliert mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 2:1; dabei wurde der CO_2-Gehalt in der Expirationsluft überwacht.
Zur weiteren Narkoseführung mußte Ketanest in den meisten Fällen regelmäßig nachinjiziert werden, während dies bei Midazolam nur bei einem Drittel der Patienten notwendig war.
Als Infusionslösungen verwendeten wir intraoperativ ausschließlich isotonische Kochsalzlösungen, um so störende Einflüsse auf bestimmte Stoffwechselparameter zu verhindern.
Unmittelbar nach Ausleitung der Narkose, die nach Verwendung von Pancuronium durch Gabe von Prostigmin und Atropin unterstützt wurde, wurde der Patient angesprochen, sowie anschließend nochmals im Aufwachraum; hierbei wurden ihm wieder bestimmte Fragen gestellt und er mußte ein-

fache Bewegungen wie Kopfheben, Händedrücken etc. ausführen. Dies diente zur Feststellung des Wachheitszustandes des Patienten und zur späteren Beurteilung der Amnesie.
Der Patient wurde selbstverständlich während der ganzen Narkosedauer und 30 Minuten postoperativ genau beobachtet und überwacht; eventuelle Auffälligkeiten wurden auf einem Erhebungsbogen vermerkt, der folgende Aufzeichnungen enthielt:

Persönliche Daten	Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Körpergewicht
Operation	Art, Dauer, Verwendung adrenalinhaltiger Lokalanästhetika
Medikamentengaben	Dosis und Zeitpunkt der Verabreichung Gesamtdosis " pro kg KG " pro kg KG und Std.
Puls- und Blutdruckverlauf	prä- und postoperativer Wert, intraoperative Werte in 10-min. Abständen
Auffälligkeiten	bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum
Untersuchungen	bezüglich Amnesie (s.o.) Ansprechbarkeit, Wachheit und Reaktionsfähigkeit nach Aufforderung nach der Ausleitung

5.3. Postoperative Befragung

Wir besuchten die Patienten, die postoperativ mehrere Stunden im Aufwachraum überwacht worden waren, ca. 6-7 Stunden nach der Narkose in ihren Zimmern.
Wir versuchten durch unsere Befragung eine Differenzie-

rung zwischen retrograder und anterograder Amnesie herauszuarbeiten. Außerdem stellten wir den Patienten Fragen bezüglich eventuell aufgetretener motorischer und sensorischer Störungen, sowie somatischer Beschwerden.

Dies geschah in Anlehnung an die Arbeit von G. BAER und P. PARKAS (9), die die psychopathologischen Veränderungen unter Verwendung von Ketamin untersuchten.
Wir legten unserer Untersuchung bei der Befragung folgende Parameter zugrunde:
Halluzinationen, Illusionen
Euphorie, Dysphorie
Orientierungsstörungen (zeitlich, örtlich)
Angst
Motorische Unruhe
Ataxie
Sehstörungen (Doppelbilder, verschwommenes Sehen)
Schallwahrnehmungsstörungen
Sprachstörungen
Gefühlsstörungen
Übelkeit, Erbrechen
Kopfschmerzen
Müdigkeit

Wir baten die Patienten nun um eine Beschreibung ihres momentanen Befindens und um eine Gesamtbeurteilung von Narkose und Aufwachphase. Vergleichende, bereits früher durchgeführte Narkosen wurden nur dann mitbewertet, wenn sie in den letzten drei Jahren durchgeführt worden waren.

5.4. Untersuchungsmaterial und Abnahme der Proben

Damit eine genaue Analyse gewährleistet war, nahmen wir die Blutentnahme aus einer ungestauten, großlumigen Vene in der Cubitalregion oder am Unterarm vor (BERGMEYER 11).

Nach der Aspiration verbrachten wir das Blut unmittelbar

in die präparierten und im Eis aufbewahrten Reagenzgläser, in denen sich je nach Stoffwechselparameter und Bestimmungsmethode, abgemessene Volumina verschiedener Säuren, wie Perchlorsäure 0,6 N oder 1 N bzw. 8%ige Trichloressigsäure befanden, durch die sofortige Eiweißdenaturierung bewirkt wurde.
Wir verarbeiteten alle Proben sofort nach der Abnahme und bestimmten die Stoffwechselparameter. Davon ausgenommen war nur die Probe, aus der das 2,3-DPG bestimmt wurde. Sie wurde zwar ebenfalls sofort enteiweißt und gereinigt, aber dann eingefroren und erst später analysiert.
Bei allen Patienten wurden die Stoffwechselparameter im UV-Test bestimmt; dabei wurde für die Lactat- und Glucosebestimmung ein Photometer vom Typ PM4 der Firma Carl Zeiss und für alle übrigen Analysen der Photometer M4QIII der gleichen Firma und für die Aufzeichnungen das Schreibgerät Servogor S der Firma Metrawatt verwendet.

Zusätzlich bestimmten wir bei 11 Patienten Hb und Hk mit dem Coulter Counter (Modell S) und bei 9 von diesen Patienten noch das anorganische Phosphat nach ZILVER-SMITH O.B. und DAVIS K. mit Hilfe der Molybdad/Vanadat-Reaktion quantitativ.
Alle Blutproben wurden bezüglich der Narkose immer zu gleichen Zeiten und mit gleicher Methodik abgenommen.

Die erste Abnahme bezeichnet den Leerwert, der unmittelbar vor Narkosebeginn im OP abgenommen wurde; die zweite Abnahme wurde präoperativ 5 Minuten nach Intubation, und die dritte intraoperativ nach 30 Minuten durchgeführt. Die vierte Abnahme wurde 10 Minuten nach der Narkoseausleitung im Aufwachraum vorgenommen.
Wir benötigten für unsere Bestimmungen ein Blutvolumen von 14ml, und außerdem noch, für die nur bei einem Teil der Patienten durchgeführten Bestimmungen ebenfalls geringe Blutmengen, so daß sich die Gesamtmenge des abge-

nommenen Blutes bei allen Patienten auf weniger als 100ml belief.

5.5. Bestimmungsmethoden und Prinzip ihrer Ausführung

5.5.1. ATP

1947 wurde von Th. BÜCHER erstmals die Methodik der ATP-Bestimmung beschrieben und mit Hilfe der 3-Phospho-Glycerat-Kinase durchgeführt (PGK).
Zunächst muß eine Enteiweißung und Abtrennung der ausgefällten Blutbestandteile stattfinden, wozu 1ml frisches entnommenes Blut sofort mit 4ml eisgekühlter 0,6 normaler Perchlorsäure vermischt und zweimal zentrifugiert wurde, so daß sich ein klarer Überstand bildete.
Die Bestimmungen wurden folgendermaßen durchgeführt:
Von vier hintereinandergeschalteten Reaktionen laufen zwei unter Verbrauch von $NADH_2$ ab, das sich photometrisch leicht bestimmen läßt und zwar bei 340nm Wellenlänge, wobei die Extinktionsänderung der im Ansatz vorhandenen Menge an ATP proportional ist.
Reaktionsablauf:

$$\text{Glycerat-3-Phosphat} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{PGK}} \text{Glycerat-1,3-Phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{Glycerat-1,3-Phosphat} + NADH_2 \longrightarrow \text{Glycerinaldehydphosphat} + NAD^+ + P_i$$

$$\text{Glycerinaldehydphosphat} \longrightarrow \text{Dihydroxyacetonphosphat (DAP)}$$

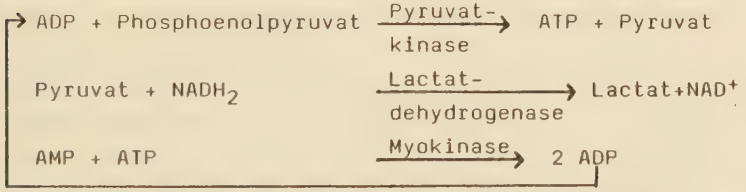
$$\text{DAP} + NADH_2 \longrightarrow \text{Glycerin-1-Phosphat} + NAD^+$$

5.5.2. ADP und AMP

Die Bestimmung von ADP und AMP kann bei der Methodik nach D. JAVOREK (71) in einem Bestimmungsansatz durchgeführt werden.

Die Denaturierung wurde durch Mischen von 5ml Blut mit 5ml eisgekühlter 1 N Perchlorsäure durchgeführt; durch mehrmaliges Zentrifugieren wurde ein klarer Überstand erzielt. Das zugrundeliegende Testprinzip funktioniert derartig, daß DAP über einen Zwischenschritt eine $NADH_2$-verbrauchende Reaktion ermöglicht, wodurch sich eine der ADP-Konzentration proportionale erste Extinktionsänderung ergibt. Anschließend wird Myokinase (MK) zugegeben, wodurch das in der Probe vorhandene AMP in ADP überführt wird, welches dann erneut den gleichen Reaktionsablauf ermöglicht und so zur zweiten, der AMP-Konzentration proportionalen Extinktionsänderung führt.

Reaktionsablauf:



(Die Bestimmungen der Adenosis-5-Phosphate erfolgten mit Hilfe von Test-Kombinationen der Firma Boehringer Mannheim.)

5.5.3. Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat

Sowohl G-6-P wie auch F-6-P werden bei der von G.LANG und G.MICHAL (91) beschriebenen Methode aus einem Ansatz bestimmt.
Die Enteiweißung erfolgte wieder mit 0,6 N Perchlorsäure, die Reinigung der Probe mit Hilfe der Zentrifugation.

Die durch die G-6-P-Dehydrogenase katalysierte Überführung von G-6-P in 6-Phospho-Gluconolacton bedingt die Reduktion des in der Pufferlösung vorhandenen $NADP^+$. Die dadurch bedingte $NADPH_2$-Zunahme ist dem im Ansatz vorhandenen G-6-P äquimolar und wird nach vollständigem Reak-

tionsablauf durch die Extinktionszunahme erfaßt.
Wird nun durch Zugabe von Phosphoglucose-Isomerase (PGI) F-6-P in G-6-P überführt, kann die Reaktion erneut in Gang kommen, was zu einer zweiten Extinktionszunahme führt, die nun dem F-6-P proportional ist.

Reaktionsablauf:

$$\text{G-6-P} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{\text{G-6-P-DH}} \text{6-Phosphogluconolaceton} + \text{NADPH}_2$$

$$\text{F-6-P} \xrightarrow{\text{PGI}} \text{G-6-P}$$

(Zur Durchführung wurden Test-Kombinationen der Firma Boehringer Mannheim verwendet.)

5.5.4. Glucose

Die Glucosebestimmung wurde mit Hilfe der Glucose-Dehydrogenase-Methode unter Verwendung einer Enzym- und Coenzymlösung der Fa. Merck Darmstadt bestimmt.
Die Probenvorbereitung bestand in der Enteiweißung des Blutes mit 1 N Perchlorsäure und anschließender Zentrifugation.
Ein abgemessenes Volumen des Überstandes wurde nun mit der Reaktionslösung (Glucose-Dehydrogenase, NAD^+, Puffer) zusammengebracht und der vollständige Ablauf der Reaktion

$$\text{D-Glucose} + \text{NAD}^+ \longrightarrow \text{D-Gluconolaceton} + \text{NADH}_2$$

abgewartet. Da NAD^+ proportional zur ursprünglich vorhandenen Glucosekonzentration reduziert wird, kann mit Hilfe der Extinktionszunahme bei 340nm Wellenlänge, verglichen mit dem Leerwert, die Glucosekonzentration der Probe bestimmt werden.

6. ERGEBNISSE

6.1. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe einer Profilanalyse, die eine Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen, die einfache multivariate Varianzanalyse, den multivariaten Profilvergleich und den Equal-Response-Test (MORRISON D.F., 110) enthielt, vorgenommen. Dabei ergaben sich u.a. folgende Ergebnisse:

- Minima und Maxima, Mittelwerte und Standartabweichungen (einfache, multivariate Varianzanalyse) für sich, bezüglich des Abnahmezeitpunktes entsprechende Parameter,
- Differenzen zwischen präoperativen Ausgangswerten und den zu späteren Zeitpunkten abgenommenen Werten (multivariater Profilvergleich),
- Mittelwerte und Standardabweichungen aus diesen Differenzen (multivariater Profilvergleich),
- Signifikanz und prozentuale Irrtumswahrscheinlichkeit, bezogen auf den Gesamtverlauf von präoperativ nach postoperativ (Equal-Response-Test)
- und signifikante Veränderungen der Parameter zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten (Equal-Response-Test).

Sofern sich dabei eine Signifikanz ergibt, kann man daraus folgern, daß ein Unterschied der Varianzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0{,}05$) vorliegt.
Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt.

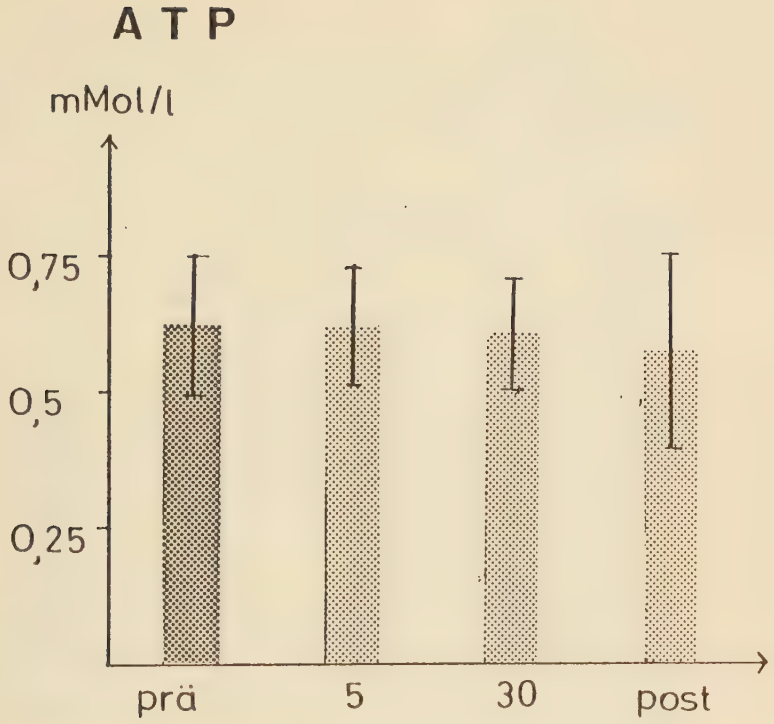
6.2. Verhalten der Stoffwechselparameter

6.2.1. A T P

Der Equal-Response-Test ergab, daß sich ATP unter den geschilderten Narkose- und Operationsbedingungen nicht signifikant verändert. Lediglich aus der graphischen Darstellung und mit Hilfe des multivariaten Profilvergleichs kann eine, wenn auch nur geringfügige, aber doch konstante Abnahme dieses Parameters erkannt werden.

6.2.2. A D P

Hier konnte über den gesamten Zeitraum der Narkose, also von der präoperativen bis zur postoperativen Blutentnahme, eine hochsignifikante Abnahme des ADP-Spiegels statistisch gesichert werden, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 0,1% ($p < 0{,}001$) betrug. Darüber hinaus ergaben die Berechnungen im Equal-Response-Test eine signifikante Abnahme der ADP-Konzentration für fast alle Abnahmezeitpunkte im Vergleich miteinander, wobei die Signifikanz jeweils mindestens auf dem 5%-Niveau lag. Lediglich zwischen dem präoperativen und dem ersten in Narkose abgenommenen Wert ergab sich keine signifikante Veränderung des ADP-Spiegels.

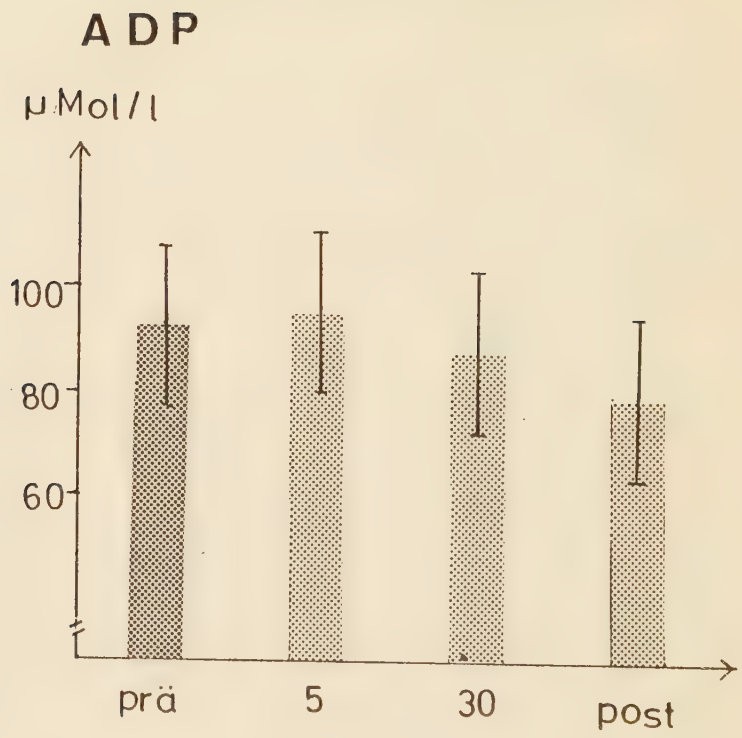


Werte:

	prä	5-min	30-min	post
Mw	0.630	0.626	0.625	0.592
S	0.125	0.106	0.106	0.177

n= 30

p< 0.152



Werte :

	prä	5-min	30-min	post
Mw	91.747	93.881	86.759	77.778
S	14.918	14.529	14.965	14.981

n= 30

p< 0.001

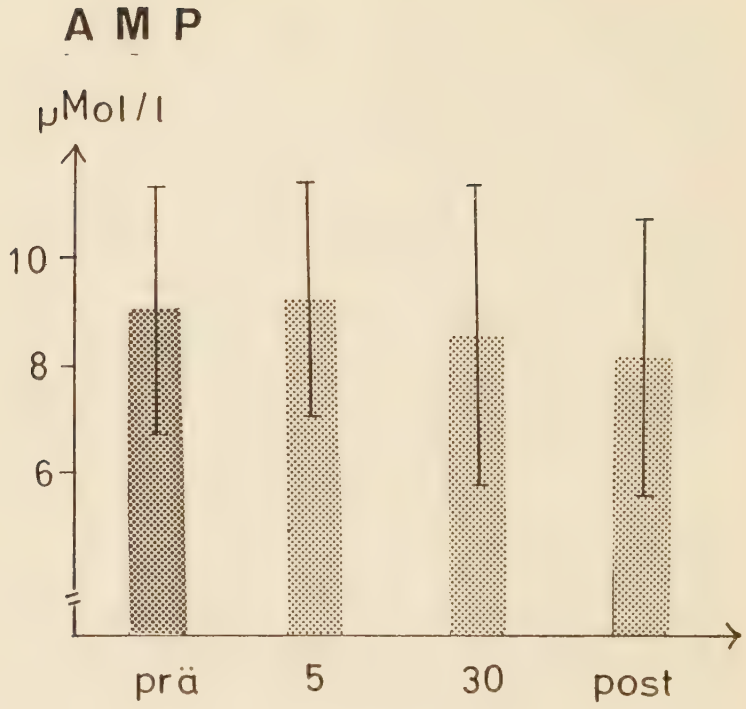
6.2.3. A M P

Entsprechend zum Verhalten des ADP konnte ebenfalls eine hochsignifikante Abnahme des AMP-Spiegels, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,7% ($p < 0{,}007$), über den gesamten Narkosezeitraum festgestellt werden.

Bei einer relativ starken Streuung der Werte und einer dementsprechend großen Standardabweichung ergab sich aber keine signifikante Veränderung im Vergleich einzelner Mittelwerte miteinander.
Im Gegensatz zum Gesamtverlauf sind für die AMP- und ADP-Spiegel mit Hilfe der graphischen Darstellung und des multivariaten Profilvergleichs, eher leichte Zunahmen zwischen präoperativem und 5-min-Wert zu erkennen, während im weiteren Verlauf, auch mit diesen Hilfsmitteln, die Konzentrationsabnahmen deutlich werden.

6.2.4. Glucose

Eine hochsignifikante Zunahme mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1% ($p < 0{,}001$) resultiert für die Glucosespiegel aus den Berechnungen im Equal-Response-Test, bezogen auf den Gesamtzeitraum der Narkose.
Auf mindestens 5%igem Signifikanzniveau liegen die Zunahmen aller miteinander verglichenen Mittelwerte, wovon aber die Veränderungen in den Zeiträumen zwischen der 1. und 2., sowie zwischen der 3. und 4. Abnahme ausgenommen sind. Während des letzteren, also des Zeitraums, der am Narkoseende und in der Aufwachphase liegt, ist dann wieder eine deutliche Abnahme des Glucosespiegels zu erkennen.
Aufgrund der berechneten Differenzen und anhand der graphischen Darstellung fällt der starke Anstieg zwischen 5- und 30-min-Wert auf, der zeitlich mit dem Operationsbeginn zusammenfällt (s. Lactat).



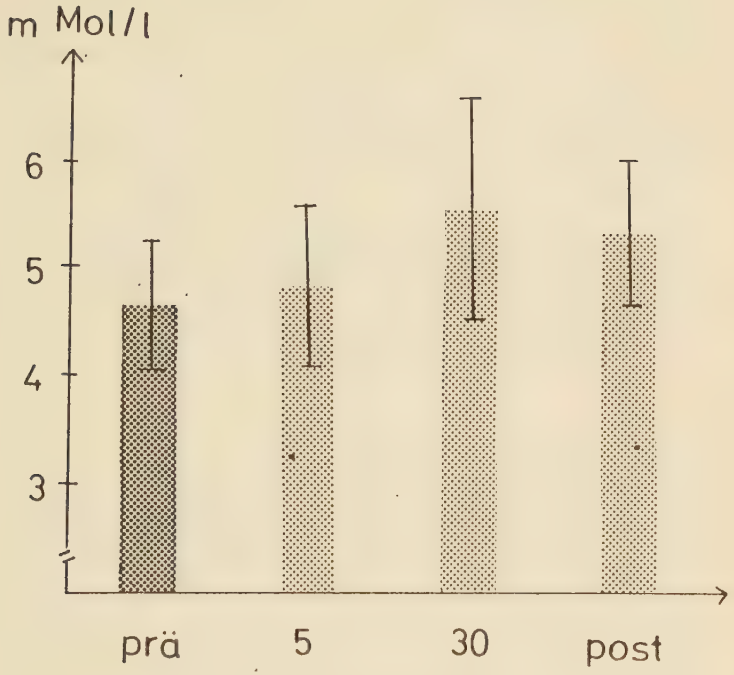
Werte:

	prä	5-min	30-min	post
Mw	8.986	9.251	8.548	8.265
S	2.333	2.696	2.846	2.696

n= 30

$p < 0.007$

Glucose



Werte:

	prä	5-min	30-min	post
Mw	4.713	4.835	5.585	5.395
S	0.581	0.779	1.045	0.727

n = 30

$p < 0.001$

6.2.5. Glucose-6-Phosphat

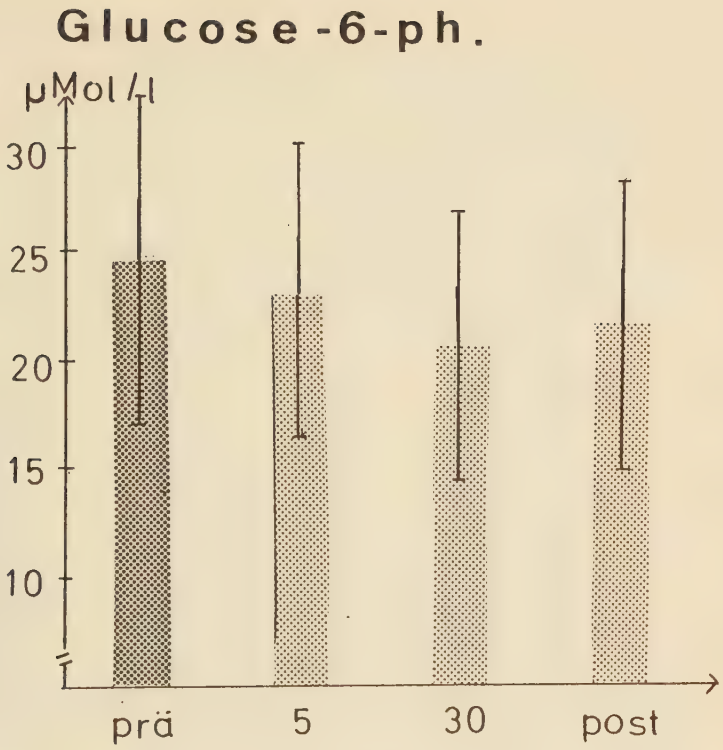
Der Equal-Response-Test und der multivariate Profilvergleich zeigen für G-6-P weder eine signifikante Veränderung an, noch wird eine eindeutige Tendenz sichtbar.

Die Beurteilung der graphischen Darstellung, aus der gleichzeitig die hohe Standardabweichung deutlich wird, zeigt eine fallende Tendenz bis zum dritten Abnahmezeitpunkt.
Die starke Streuung der Werte ist sicherlich auch durch die extrem niedrigen Konzentrationen, die im Normalbereich liegen, mitbedingt, wodurch sehr hohe Anforderungen an die Bestimmungsmethode gestellt werden.

6.2.6. Fructose-6-Phosphat

Bei sehr starker Streuung und bei Standardabweichungen, die im Bereich von 50% der entsprechenden Mittelwerte liegen, ergeben sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Narkose. Weder graphisch noch statistisch können für das F-6-P eindeutige Tendenzen erkannt werden.

Ebenso, wie bereits beim G-6-P angedeutet, wird, aufgrund der im Normalbereich liegenden Konzentrationen dieser Substanz, die Aussagekraft der ermittelten Werte durch die Schwierigkeit einer exakten Bestimmung limitiert.



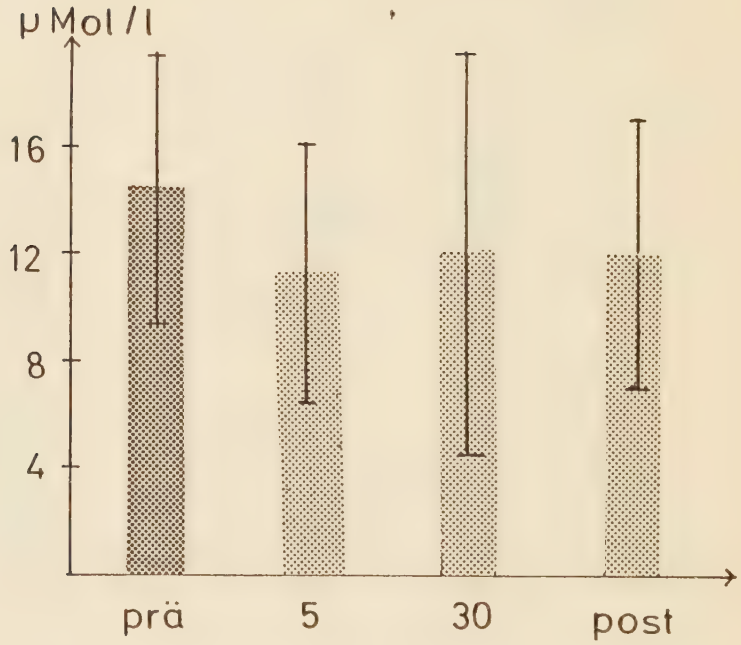
Werte:

	prä	5-min	30-min	post
Mw	24.622	23.006	20.609	21.828
S	8.014	6.682	6.156	6.776

n = 25

p < 0.097

Fructose-6-ph.



Werte:

	prä	5-min	30-min	post
Mw	14.888	11.597	12.067	12.066
S	4.989	4.888	7.483	4.996

n = 17

p < 0.313

6.2.7. Hämatokrit

Die Bestimmung des Hämatokritwertes wurde bei 11 Patienten durchgeführt, um den Nachweis zu erbringen, daß die festgestellten Veränderungen der Stoffwechselparameter nicht durch eine Zu- oder Abnahme der korpuskulären Blutbestandteile verfälscht oder verursacht werden.
Wir verglichen zu diesem Zweck die prä- und postoperativen Mittelwerte und erhielten praktisch konstant bleibende Hämatokritwerte, die sich lediglich in einem Bereich von ± 1% bewegten.

6.3. Klinischer Teil

6.3.1. Medikation, Narkosedauer

Wir hielten uns bei der Dosierung von Midazolam an den Richtwert von 0,15mg/kg Körpergewicht (KG), der von SUTTMANN (132) et al empfohlen wird. Die Dosierung die wir dann tatsächlich verwendeten, wurde durch klinische Parameter individuell bestimmt, wie z.B. Lidschluß und Erlöschen des Palpebralreflexes.
Auf diese Weise betrug unsere Initialdosis für Midazolam durchschnittlich 0,159mg/kg KG, und die Gesamtdosis belief sich auf 0,177mg/kg KG im Schnitt.
Diese Differenz zwischen Initial- und Gesamtdosis läßt sich aus der verlängerten Narkosedauer, die normalerweise durchschnittlich 90 Minuten betrug, erklären und machte bei einem Drittel der Patienten eine Nachinjektion erforderlich.
Für Ketamin ergibt die Mittelwertberechnung der Initialdosis einen Wert von 1,59mg/kg KG; dieser Wert liegt deutlich über dem von o.g. Arbeitsgruppe empfohlenen Wert von 1,0mg/kg KG.
Auf den gesamten Narkoseverlauf bezogen, betrug die mittlere Ketamindosis 3,5mg/kg KG.

Wenn wir nun die verwendete Dosierung auf eine Stunde Narkosedauer beziehen, ergibt sich für Midazolam 0,127mg/kg KG ·h und für Ketamin 2,4mg/kg KG·h.

6.3.2. Amnesie

Um die retro- bzw. anterograde Amnesie zu beurteilen, prüften wir abends anhand identischer Ereignisse und Fragen die Erinnerungsfähigkeit an die Zeit vor oder gleich nach der Narkose bei allen Patienten. Gefragt wurde nach

- Transport in den Vorbereitungsraum,
- Fragen, die während der Venenpunktion gestellt wurden,
- Aufforderungen unmittelbar nach der Narkoseausleitung,
- Aufforderungen und Fragen im Aufwachraum in der darauf folgenden halben Stunde,
- sonstigen Ereignissen im Aufwachraum, sowie beim Transport ins Krankenzimmer.

Bei 70% der Patienten ergab sich eine voll erhaltene Erinnerungsfähigkeit an alle Ereignisse vor der Narkose, an die Injektion der Medikamente und daran anschließend eine anterograde Amnesie, die die Narkose von 15 Minuten bis zu 4 Stunden überdauerte.

Ca. 15% der Patienten hatten eine wesentlich längere anterograde Amnesie und konnten keinerlei Angaben über die Ereignisse im Aufwachraum machen.

Bei zwei Patienten ergab sich neben der anterograden auch eine retrograde Amnesie; sie konnten sich abends weder an den Transport in den OP noch an die Fragen vor der Narkoseeinleitung erinnern.

Ein Patient konnte bereits auf dem OP-Tisch geordnet sprechen und auch später Einzelheiten seiner Äußerungen wiederholen.

6.3.3. Blutdruckverhalten

Es wurde präoperativ ein Ausgangswert und postoperativ ein Endwert gemessen. Während der gesamten Narkosedauer wurde alle 5 Minuten Blutdruck und Herzfrequenz bestimmt und dokumentiert; dabei achteten wir speziell auf das Blutdruckverhalten bei der Narkoseeinleitung und bei der Nachinjektion von Midazolam.
Bei 56% der Patienten ergab sich ein Blutdruckanstieg zwischen 20 und 80mm Hg (Mittelwert 37mm Hg); bei einem Drittel konnten keine deutlichen Veränderungen festgestellt werden (± 15mm Hg).
Bei 10% der Patienten trat ein Blutdruckabfall von durchschnittlich 30mm Hg ein.
Bei einem Drittel der Patienten mußte Midazolam nachinjiziert werden, und zwar entweder, weil sich die Operationsdauer verlängerte, die Patienten motorisch unruhig wurden oder sich Kreislaufparameter veränderten. Dabei verwendeten wir Dosen zwischen 3mg und 8mg und kontrollierten den Blutdruck vor und nach der Injektion.
Bei 8 von 10 Patienten ergab sich kein Einfluß auf den systolischen Blutdruck; bei einem fiel der Blutdruck nach vorhergehendem Anstieg, nach der Injektion von Midazolam leicht ab. Bei einem weiteren Patienten wurde die beginnende motorische Unruhe durchbrochen.
In 60% der Fälle die länger als 60 Minuten dauerten, was bei 20 Narkosen zutraf, ergab sich ein deutlicheer Blutdruckanstieg von durchschnittlich 34mm HG.
Dieser Anstieg ergab sich immer zwischen der 60. und 90. Minute, war durch Nachinjektion von Midazolam, Ketamin oder Relaxans nicht zu beeinflussen und dauerte bis Narkoseende an. Bei den restlichen 40% konnten wir dieses Blutdruckverhalten nicht feststellen.
Der Vergleich zwischen beiden Gruppen ergab für Midazolam und Ketamin nahezu identische Dosis-Mittelwerte, so daß ein kausaler Zusammenhang zwischen Blutdrucksteigerung und Dosierung nicht gesehen werden kann.

6.3.4. Postoperative Befragung

Wir führten sie bei 20 Patienten am Abend des OP-Tages mit Hilfe eines möglichst einheitlichen Abfrageschemas durch.
Dabei wurden von den Patienten folgende Angaben gemacht:

50% der Patienten gaben Träume, jedoch ausschließlich angenehmen Charakters an.
25% der Patienten beklagten Sprach- und Sehstörungen, motorische Unruhe oder Orientierungsstörungen.
10% gaben Übelkeit, Kopfschmerzen, Ataxie oder Euphorie an.
Bei einem Patienten trat Angst auf und bei einem weiteren wurde das Phänomen der Derealisation festgestellt.

Die unter Verwendung von Ketamin als Monosubstanz auftretenden unangenehmen psychopathologischen Phänomene (BAER G. 9), auf die wir bei unserer Befragung ebenfalls eingingen, traten in keinem Fall auf.
Bei 8 Patienten zeigte sich keinerlei Nach- bzw. Nebenwirkung; sie gaben sogar an, sich sehr wohl zu fühlen.

Nur 4 Patienten fühlten sich einige Stunden nach der Narkose noch müde; die übrigen waren schon aufgestanden, lasen oder unterhielten sich mit anderen Patienten.
Insgesamt 19 Patienten (95%) gaben auf die Aufforderung ihr momentanes Befinden zu beschreiben an, sich wohl zu fühlen und wir gelangten somit zu einem positiven Gesamturteil.
Ein Patient fand den gesamten Verlauf des OP-Tages negativ und fühlte sich am Abend noch müde und unwohl.

6.3.5. Schlafinduktion

Midazolam wurde initial mindestens über 1 Minute lang injiziert, dabei kam es meist schon zur Schlafinduktion, bei der langsam die Augen geschlossen wurden, der Palpebralreflex erlosch und der Patient nicht mehr auf akustische oder taktile Reize reagierte.
Vereinzelt war der Wirkungseintritt etwas langsamer; jedoch erfolgte er auch hier innerhalb von 3 Minuten.

6.3.6. Narkoseausleitung

Bei der Narkoseausleitung gab es keine Probleme. Alle Patienten atmeten in wenigen Minuten spontan und konnten schon vor der Extubation die Aufforderung des Anästhesisten, wie z.B. Kopfheben oder Augenöffnen, befolgen.

6.3.7. Venenverträglichkeit

Bei keinem einzigen Patienten traten Schmerzen oder Rötung an der Injektionsstelle auf.

7. DISKUSSION

7.1. Stoffwechselparameter

Die Veränderungen der Parameter des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels können sowohl Folge der Anästhesie, als auch des chirurgischen Eingriffs sein und sind (VONTIN 139) außerdem abhängig von der Art der Beatmung und der psychischen Ausgangslage des Patienten.
Nach VONTIN und HELLER (141) ist die Ursche der Stoffwechselveränderungen nur von untergeordneter Bedeutung um die Qualität einer Narkose zu beurteilen, da das Narkoseverfahren immer dem Einfluß des OP-Stresses Rechnung tragen muß.
Deshalb ist ein Narkoseverfahren oder Medikament, das nur geringe Stoffwechselveränderungen oder Störungen anderer Körperfunktionen bewirkt und z.B. den OP-Streß weitgehend unterdrückt, positiv zu bewerten.
Nun stellen wir unsere Ergebnisse zur Diskussion; wobei wir unsere Befunde mit den Daten, die unter entsprechenden Bedingungen mit dem Benzodiazepin Flunitrazepam in Kombination mit Ketamin erhoben wurden, vergleichen. Außerdem wollen wir aufzeigen, wie unterschiedlich die Kombination Midazolam und Ketamin bei Prämedikation, Intubation, Relaxation und kontrollierter Beatmung, und andererseits das Midazolam als Monosubstanz in der Wirkung sind (VONTIN u. HELLER 140, JAHN 70, JACOBSEN 68).

Zusätzlich werden auch die Ergebnisse der Untersuchungen von MYDLAR (114), der einige Stoffwechselparameter untersuchte, sowie auch anderer Autoren in die Diskussion miteinbezogen.

7.1.1. Energiestoffwechsel (ATP/ADP/AMP)

Die Parameter, die wir bestimmten, setzen sich aus Plasmakonzentration und den Spiegeln in den Blutzellen zusammen. Quantitativ sind dabei die Konzentrationen in den Erythrozyten am höchsten, wobei diese zugleich als repräsentativ für die Stoffwechselabläufe der anderen Körperzellen gelten.
Bei unserer Untersuchung besteht im Narkoseverlauf nur eine leicht fallende Tendenz der ATP-Konzentration. Auch bei der unter den selben Bedingungen mit Flunitrazepam vorgenommenen Untersuchung von VONTIN (139) zeigten sich bei den ATP-Spiegeln keine signifikant veränderten Werte. Zunächst erfolgte ein leichter Abfall der ATP-Konzentration bis zur postoperativen Abnahme, auf den dann ein Anstieg bis zur Ausgangskonzentration innerhalb von 24 Stunden postoperativ folgt.
Hieraus kann geschlossen werden, daß unter der Streßsituation von OP und Narkose, katabole Stoffwechselwege wie z.B. Lipolyse und Glycolyse beschleunigt ablaufen, durch die dann der unter diesen Bedingungen hohe Energiebedarf durch Phosphorylierung von ADP bzw. AMP annähernd gedeckt werden kann.
Ein stärkerer Abfall zum postoperativen Zeitpunkt könnte daraus resultieren, daß postoperativ die Stoffwechselbeschleunigung durch abnehmende Stressoren, bei gleichzeitig posttraumatisch hohem Energiebedarf, abnimmt.
Unterstützung findet diese Theorie durch die hochsignifikante Abnahme der energieärmeren Adenosinphosphate ADP und AMP, die zur Regeneration von ATP herangezogen werden.
Bei der Verwendung von Midazolam zur Prämedikation (MYDLAR 114) wurden leicht fallende ADP- und AMP-Spiegel festgestellt, die mit der Regeneration von ATP, während der in den entsprechenden Schlafstadien (SUTTMANN 132) eintretenden Stoffwechselreduktion in Zusammenhang stehen könnten. In diesem Sinne könnte man auch die Abnahme

von ADP und AMP unter Verwendung von Midazolam (JACOBSEN 68, JAHN 70) und Flunitrazepam (VONTIN 139) nur als Monosubstanz und ohne operativen Eingriff, interpretieren.
Hierbei tritt ebenso eine Schlafinduktion mit entsprechender Verminderung der Stoffwechselvorgänge auf. Da die ATP-Spiegel praktisch konstant und die Regenerationsfähigkeit von ATP aus den energieärmeren Adenosinphosphaten erhalten bleiben, kann daraus geschlossen werden, daß unter Ataranalgesie mit Midazolam der Energiestoffwechsel nicht beeinträchtigt wird.

7.1.2. Glucose und Hexosephosphate

Das Verhalten der Glucosespiegel ist, neben der Art des Anästhesieverfahrens, sehr stark von dem Ausmaß des Operationsstresses abhängig (CLARKE 21).
In diesem Sinne fanden auch wir unter Operationsbedingungen sowohl für Midazolam, als auch für Flunitrazepam (VONTIN 139), jeweils in Kombination mit Ketamin, hochsignifikante Anstiege der Glucosespiegel, wobei die stärksten Konzentrationszunahmen mit der Operationsdurchführung in zeitlichem Zusammenhang standen.
Dagegen verhalten sich die Glucosespiegel unter Verwendung von Midazolam (JAHN 70, JACOBSEN 68) und Flunitrazepam (VONTIN 139) als Monosubstanzen und ohne die Durchführung eines operativen Eingriffs völlig anders. So stellte VONTIN (139) einen durch Flunitrazepam praktisch unveränderten Glucosespiegel fest, während unter Midazolamanwendung sogar signifikant fallende (JAHN 70, JACOBSEN 68) bzw. leicht fallende (VONTIN u. HELLER 141) Blutzuckerspiegel beschrieben werden.
Diese Befunde bestätigen sowohl OYAMA (116) und GOTTLIEB (50), die unter verschiedenen Anästhesieverfahren, ebenfalls ohne operativen Eingriff, praktisch konstante Glucose-Konzentrationen feststellten, wie auch CLARKE (21)

und andere Autoren, welche Blutzuckeranstiege bei operativen Eingriffen beschreiben, wobei die Steilheit des festgestellten Glucoseanstiegs vom Ausmaß des Operationstraumas abhängig ist.
Die Konzentrationen von Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat lassen unter unseren Untersuchungsbedingungen keine Veränderungen erkennen.
Bei der Anwendung von Midazolam als Monosubstanz und ohne operativen Eingriff fanden VONTIN und HELLER (141) dagegen eine leichte Zunahme dieser beiden Stoffwechselparameter, während die ebenfalls unter diesen Bedingungen durchgeführte Untersuchung von JAHN (70) und JACOBSEN (68) keine signifikanten Veränderungen erbrachte.
Durch die unter Operationsbedingungen auftretende Streßsituation kommt es zur Ausschüttung bestimmter Hormone, v.a. von Katecholaminen, Glucocorticoiden, Glucagon, STH und ACTH (HAIDER 57), wodurch, neben der Entfaltung anderer Wirkungen, katabole Stoffwechselwege (Glycogenolyse, Lipolyse, Glycolyse, Aminosäurenabbau) verstärkt induziert werden. Diese nun eingetretene Stoffwechsellage führt auf zwei Wegen zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Zum einen wird durch Glycogenolyse und katabolen AS-Stoffwechsel Glucose bereitgestellt und zum anderen sorgen die Metabolite von Glycolyse, Lipolyse und Citratcyclus für eine Hemmung des glycolytischen Abbauwegs und damit zur Zuckerverwertung. Diese vermehrt auftretenden Stoffwechselprodukte (Pyruvat, Citrat, Oxalacetat; Freie Fettsäuren, Ketonkörper, Acetyl-CoA) entfalten ihre Hemmwirkung auf der Stufe der Pyruvatdehydrogenase (s. Triosephophat, Pyruvat und Citrat).
Der von uns unter Ataranalgesie mit Midazolam und Operation festgestellte Glucoseanstieg, der auch bei den meisten operativen Eingriffen unter verschiedenen Anästhesieformen gefunden wird, spricht für eine streßinduzierte Stoffwechselreaktion des Organismus.

In diesem Sinne können auch die von VONTIN u. HELLER (141) beschriebenen Befunde interpretiert werden. Sie stellten einen geringfügigen Abfall der Glucosespiegel, bei gleichzeitig leicht erhöhten G-6-P und F-6-P-Konzentrationen unter Verwendung von Midazolam als Monosubstanz fest. Diese Werte sprechen für eine eher anabole Stoffwechsellage, die unter diesen Bedingungen (kein Operationsstreß und tiefe Schlafstadien) auch zu erwarten ist.

Abnehmende G-6-P- und F-6-P-Spiegel wären im Zusammenhang mit einer hohen glycolytischen Umsatzrate zu erwarten, da in diesem Fall die Phosphofructokinase in ihrer aktiven Form vorliegen und das F-6-P sofort, seinem Anfall entsprechend, dem weiteren Abbauweg zuführen würde.

Die gleichbleibenden G-6-P- und F-6-P-Spiegel, die bei unserer Untersuchung festgestellt wurden, unterstützen die Annahme, daß katabole Stoffwechselwege, deren Metabolite die Glycolyse dann wieder hemmen, induziert werden. Da diese Hemmung auf der Stufe der Pyruvatdehydrogenase und nicht an weiter oben stehenden Enzymen erfolgt, bleiben die G-6-P- und F-6-P-Spiegel weitgehend unbeeinflußt.

Somit wird auch durch das von uns untersuchte Anästhesieverfahren die in der Literatur geäußerte Meinung bestätigt, daß es unter allen Anästhesieformen zu einer unterschiedlichen hyperglycämischen Reaktion auf das Operationstrauma kommt, welche als Ausdruck eines, auch in Narkose reagierenden Vegetativums gedeutet werden muß (VONTIN 139).

Die unter Ataranalgesie mit Midazolam festgestellten Stoffwechselveränderungen, die einer solchen Reaktion des Vegetativums entsprechen, sind vergleichbar mit den Befunden bei anderen Narkoseverfahren unter Operationsbedingungen und beinhalten keine schädlichen Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Organismus.

7.2. Klinischer Teil

Zusätzlich zur Analyse und Beurteilung der Stoffwechselparameter von Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsel nahmen wir auch einige klinische Merkmale in unsere Arbeit mit auf, die ebenfalls zur Beurteilung des angewandten Narkoseverfahrens herangezogen werden können.
Außerdem möchte ich darauf eingehen, welche klinischen Erfahrungen ich in meiner vierjährigen Tätigkeit als Anästhesistin mit der Kombination von Flunitrazepam und Ketamin gemacht habe, die ich bei ca. hundert Eingriffen verwendete. Hierbei handelte es sich um Anästhesien vergleichbarer Länge, jedoch bei verschiedenartigsten Eingriffen, wie zum Beispiel Cholecystektomien, Sympathektomien, Operationen des Sprunggelenks oder gynäkologischen Operationen, so daß hier natürlich nur ganz grob orientierend von einem "Vergleich" gesprochen werden kann, der sich wie bereits erwähnt, nur auf klinische Beobachtungen stützt.
Ich dosierte das Flunitrazepam nach Wirkung und den intraoperativ auftretenden Erscheinungen. Dabei stellte ich, wie auch bei AMREIN (7) beschrieben, fest, daß hierbei eine grobe Korrelation zwischen Dosis, Sedation, Amnesie und Schlaf besteht.
Bei der Dosierung von Midazolam hielten wir uns an das Vorgehen von SUTTMANN (132), ebenfalls individuell und nach Wirkung zu dosieren. Aufgrund seiner Wirkung am Rezeptor (KAPP 77) und seiner hohen Eiweißbindung von etwa 95% (HEIZMANN 59), die vom jeweiligen Plasmaeiweißgehalt abhängig ist (LAUVEN 103), kann eine strenge Dosis- beziehungsweise Plasmaspiegel-Wirkungskorrelation nicht bestehen (SUTTMANN 132).
Bei den mit Flunitrazepam durchgeführten Narkosen schien die zur Einleitung erforderliche Dosis wesentlich von der Art der Prämedikation abzuhängen, wozu ich ausschließlich Thalamonal und das Flunitrazepam selbst verwendete. Dabei gaben die mit Flunitrazepam prämedizierten Patienten an,

den Zeitraum bis zur Operation entweder in angenehmer Erinnerung zu haben, oder sich überhaupt nicht an Ereignisse vor der Operation erinnern zu können. Im Gegensatz dazu registrierten Patienten, die mit Thalamonal prämediziert wurden, häufig sehr wohl die Geschehnisse bis zur Operation, wie Transport und Umlagerung etc., und oft kam es sogar praeoperativ zu ausgesprochenen Angstreaktionen der Patienten.

Die Patienten unserer Untersuchung unter Verwendung von Midazolam und Ketamin wurden aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit ausschließlich mit Thalamonal prämediziert. GARDAZ (46) untersuchte den Einfluß der Prämedikation auf den Intubationseffekt unter Midazolam und fand, daß das Ausmaß des Blutdruckanstiegs bei der Einleitung von der Art der Prämedikation abhängig sei und daß bei Midazolam-Prämedikation geringere Störeffekte auftraten.

Bei der Injektion von Flunitrazepam verwendete ich, um eine Irritation der Venenwand zu vermeiden, ausschließlich eine Verdünnung von 1 ml Flunitrazepam (0,1 mg) auf 10 ml isotone NaCl-Lösung und verabreichte davon, je nach Alter und Gewicht des Patienten, eine Initialdosis von 0,3 - 0,5 mg. Bei Bedarf injizierte ich ca. 2 - 3 ml, bis zu einer Gesamtdosis von höchstens 1,0 mg nach.

Midazolam ist wasserlöslich und besitzt daher eine ausgesprochen gute Gewebsverträglichkeit. Das Medikament verursachte in unseren Untersuchungen weder ein Brennen während der Injektion noch führte es zu einer Rötung im Bereich des Injektionsortes; dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von KAPP (76) und FRAGEN (44).

Zur Narkoseinduktion benötigten wir durchschnittlich 0,159 mg/ kg KG Midazolam, für die gesamte Narkoseführung, bei einer durchschnittlichen Dauer von etwa 90 Minuten, im Mittel 0,177 mg/kg KG.

Mit diesen Werten liegen wir nahe bei der von SUTTMANN (132) und FRAGEN (44) empfohlenen Dosis von 0,15 mg/kg KG und ebenfalls bei den Werten, die LANGREHR (94) zur vollständigen Unterdrückung der ketaminbedingten cardiovaskulären Stimulation für notwendig hält.
Unter den einzelnen Gesamtdosen ergab sich hier eine große Streuung. Wir bezogen deshalb den Medikamentenverbrauch auf eine Stunde Narkosedauer und verglichen die sich ergebende Standardabweichung mit der, die sich aus den Gesamtdosen ergibt. Da sich hierbei kaum ein Unterschied zeigte, nehmen wir eine individuell sehr unterschiedliche Ansprechbarkeit auf Midazolam an.
Bei der Narkoseeinleitung mit Flunitrazepam und Ketamin kam es häufig zu einem Absinken des systolischen Blutdrucks um ca.40 mm Hg und des diastolischen Blutdrucks um ca. 15 mm Hg, was von VONTIN, HELLER, SCHORER (142) ebenfalls beschrieben und auf eine periphere Widerstandsverminderung mit Vaso-Dilatation zurückgeführt wird. Gegebenenfalls konnte hier durch eine Volumensubstitution mit Vollelektrolyt- oder K^+-freier Basislösung eine Korrektur erfolgen.
Dagegen fiel uns bei der Narkoseeinleitung mit Midazolam und Ketamin bei den meisten Patienten ein starker Blutdruckanstieg mit einer Zunahme des systolischen Blutdrucks zwischen 20 und 80 mm Hg auf. HENSEL (60) und LANGREHR (94) beschrieben dieses Verhalten und führten es auf den ketaminbedingten cholinergen Effekt, der eine Vagushemmung auslöst, beziehungsweise auf die, durch Ketamin erhöhte Katecholaminempfindlichkeit des Myocards zurück. Jedoch hält LANGREHR (94) die Dosierung, die auch wir verwendeten, für ausreichend, um diese Nebenwirkungen zu unterdrücken. Er führt, die unter Midazolam-Kentamin-Kombination auftretende Kreislaufveränderung auf den Intubationseffekt zurück, der durch die ataranalgetische Kombination nicht immer unterdrückt werden kann. Ebenso beschreibt KAPP (76) Blutdruckerhöhungen und sogar

Abwehrbewegungen bei Anwendung von Midazolam unter gleichzeitiger Relaxation (ohne Ketamingabe) und führt dies trotz Vorliegen tiefer Schlafstadien auf eine zu flache Narkose zurück.
Die Schlafinduktion mit Rohypnol erfolgte in der Regel bereits während der langsam durchgeführten Injektion.

Mit Midazolam trat die Schlafinduktion ebenfalls sehr rasch ein; während der mindestens eine Minute dauernden Injektion wurden die Augen geschlossen, der Patient reagierte nicht mehr auf akustische oder taktile Reize und der Palpebralreflex erlosch. Ebenfalls wird es von SUTTMANN (132), der innerhalb von 45 bis 60 Sekunden Co-Schlafstadien feststellte, und GROTE (52) beschrieben, der nach 60 bis 100 Sekunden die genannten Schlafstadien nachwies.
Das Flunitrazepam besitzt wie auch das Midazolam selbst keine analgetische Wirkung, jedoch im Gegensatz zum Midazolam die Fähigkeit, Analgesieeffekte zu potenzieren (BERGMANN 10). Die unerwünschten Nebenwirkungen des Ketamins sowie auch die cardiovasculäre Stimulation werden durch das Flunitrazepan ausgeschaltet, außerdem kann interaktionsbedingt die Dosierung beider Substanzen deutlich reduziert werden (Ketamin 0,5 mg/kg KG)(BERGMANN 10).

Bei 60% aller mit Midazolam durchgeführten Narkosen, mit mehr als einer Stunde Dauer, trat nach 60 bis 90 Minuten eine starke, meist bis Operationsende bestehende Blutdruckerhöhung auf, die auch durch Nachinjektion von Midazolam nicht beeinflußbar war.
Die zeitliche Übereinstimmung zwischen den genannten Blutdruckveränderungen und den zu diesem Zeitpunkt wieder abgesunkenen Midazolam-Plasmaspiegeln, beziehungsweise abgeflachten Schlafstadien könnte einen Hinweis auf das Nachlassen der Schutzwirkung von Midazolam gegenüber den sympathomimetischen Ketamineffekten geben.

LAUVEN (103) beschreibt nach 60 Minuten eine Abnahme der Midazolam-Konzentration im zentralen Kompartiment auf 20% der Ausgangskonzentration; dagegen fanden AMREIN (7) und KRESSIN (85) nach einer Stunde Plasmaspiegel, die auf ein Zehntel abgesunken waren. Diese Befunde scheinen mit der Schlaftiefe zu korrelieren. Die Angaben DOENICKES (34), der nach 60 bis 80 Minuten eine Rückkehr in flachere (B_0-B_2) Schlafstadien feststellte, werden durch die Ergebnisse von GROTE (52) bestätigt, der ein Wiederauftreten von Vigilanz 90 Minuten nach der Midazolamgabe fand.
In zwei Dritteln der Fälle dauerten die Narkosen in unserer Untersuchung mehr als 60 Minuten, einige sogar länger als zwei Stunden und der längste Eingriff über vier Stunden.
Dabei konnten wir feststellen, daß die Schutzwirkung bezüglich des kardiostimulatorischen Ketamineffekts nach 60 bis 90 Minuten aufgehoben schien und auch durch Nachinjektion von Midazolam nicht wieder erreicht werden konnte.

Bei den mit der Kombination Flunitrazepam und Ketamin durchgeführten Narkosen wurde postoperativ, trotz guter Ansprechbarkeit am Operationsende, häufig über Stunden anhaltende Schläfrigkeit, Adynamie und Muskelschwäche berichtet, was mit den Angaben BERGMANNs (10) übereinstimmt. Außerdem traten vereinzelt Wahrnehmungsstörungen, wie auch von DICK (32) beschrieben, auf. In den von mir beobachteten Fällen traten postoperative Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nicht auf, jedoch gibt es in der Literatur darüber die unterschiedlichsten Angaben, von Einzelfällen bis 36% (BERGMANN 10). Da auch bei der Flunitrazepam-Anwendung eine lang anhaltende Amnesie beobachtet wird, beurteilen die Patienten die postoperative Phase insgesamt als angenehm.
In unserer Untersuchung mit der Kombination Midazolam Ketamin war hier die anterograde Amnesie auch bei sehr langer Narkosedauer ausreichend und die psychopathologischen Phänomene (BAER und PARKAS 9), die unter Anwen-

dung von Ketamin als Monosubstanz auftreten, konnten nahezu ganz unterdrückt werden.
Bei 90% unserer Patienten trat hier eine reine anterograde Amnesie auf, die in der überwiegenden Zahl der Fälle zwischen 15 Minuten und vier Stunden betrug; in einem Fall extrem kurz war und bei einigen Patienten wesentlich länger als vier Stunden dauerte.
Bei zwei Patienten trat eine retrograde Amnesie auf; sie konnten sich nicht an Einzelheiten oder Vorgänge des praeoperativen Zeitraums (ca. 1 Stunde praeoperativ) erinnern. Von KAPP (77) wird ebenfalls die anterograde Amnesie beschrieben, allerdings kein Auftreten einer retrograden Amnesie. Jedoch nennt FRAGEN (44) auch Einzelfälle, bei denen zusätzlich eine retrograde Amnesie vorlag und bestätigt ansonsten die bei allen Patienten auftretende anterograde Amnesie mit einer durchschnittlichen Dauer von 1 - 2 Stunden.
Träume traten sowohl unter Flunitrazepam-Ketamin-Kombination (KLOSE 83), als auch in unserer Untersuchung mit Midazolam-Ketamin auf. Sie waren jedoch auch hier durchweg von angenehmer Art und wurden etwa bei der Hälfte der Patienten beobachtet.
DICK (32) beobachtete postoperativ bei einigen Patienten eine starke motorische Unruhe nach längeren Narkosen; in unserer Untersuchung mit Midazolam trat sie in 25% der Fälle auf. Genau so oft traten bei uns Sprachstörungen, Orientierungsstörungen und Sehstörungen auf. Diese Sehstörungen waren überhaupt die einzigen Wahrnehmungsstörungen und werden auch durch DICK(32) bestätigt, der fand, daß unter Midazolam Wahrnehmungsstörungen noch seltener auftreten als nach Flunitrazepan.
Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit traten hier nur vereinzelt auf. Über 80% unserer Patienten fühlten sich am Abend des Operationstages munter und waren teilweise bereits aufgestanden. Stundenlange Schläfrigkeit, Adynamie und Muskelschwäche trat hier

bei keinem einzigen Patienten auf. Ebenso fand ZIEGLER (146) nach sechs Stunden keine subjektiven oder objektiven Erscheinungen mehr, was somit auch unsere Befunde bestätigt.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden hauptsächlich Parameter des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels unter der Anwendung des neuentwickelten, wasserlöslichen und kurzwirksamen Midazolam (RO 21-3981) untersucht, das in Kombination mit Ketamin verwandt wurde, und auch einige klinische Parameter mit aufgenommen.
Zunächst wird ein kurzer Überblick zur Entwicklung der Narkosetechniken gegeben und die verwendeten Substanzen, sowie ihre Pharmakologie, Pharmakokinetik, Toxikologie und ihr Metabolismus beschrieben.

Daran schließt sich eine ausführliche Beschreibung des Kohlenhydratstoffwechsels unter besonderer Berücksichtigung der analysierten Stoffwechselparameter und die genaue Darstellung des angewandten Untersuchungs- und Analyseverfahrens an. Bei praktisch gleichbleibenden Blut-(d. h. Erythrocyten-)ATP-Spiegeln weist der Energiestoffwechsel ein stabiles Verhalten auf. Jedoch wird hier anhand der signifikant abnehmenden ADP- und AMP-Spiegel die Notwendigkeit der ATP-Regeneration durch katabole Reaktionen erkennbar, wodurch der unter Narkose- beziehungsweise Operationsstress erhöhte Energiebedarf gedeckt werden kann.
Die glycolytischen Stoffwechselparameter weisen auf eine durch das Operationstrauma induzierte Einstellung einer katabolen Stoffwechsellage hin, was aus einem signifikant erhöhten Glucosespiegel bei sonst gleichbleibenden Konzentrationen der Hexosephosphate ersichtlich ist.

Dahingehend können auch klinische Befunde, vor allem Blutdruckveränderungen interpretiert werden. Sie sind im zweiten Teil der Arbeit beschrieben, in welchem auch Amnesie, Schlafinduktion, Narkoseausleitung und Venenverträglichkeit untersucht, sowie eine Befragung bezüglich postoperativ aufgetretener, psychopathologischer Phänomene durchgeführt wurde. Außerdem wird die Medikation

beschrieben, sowie gleichzeitig der Versuch unternommen, diese klinischen Parameter denen bei ca. hundert im Rahmen dieser Studie als Vergleich herangezogenen Narkosen mit der Kombination Flunitrazepam-Ketamin gegenüber zu stellen.

Alles in allem stellt die Ataranalgesie mit Midazolam ein durchaus mit anderen Verfahren vergleichbares und gleichwertiges Anästhesieverfahren dar, ohne wesentliche Beeinträchtigung des (Kohlehydrat-)Stoffwechsels.

Midazolam zeichnet sich, im Gegensatz zu Flunitrazepam, durch seine kurze Wirkdauer, die ja zur besseren Steuerbarkeit und zur Vermeidung von Kumulation erwünscht ist, aus und scheint somit als Kurznarkotikum geeignet zu sein.

Vorteilhaft gegen Flunitrazepam ist es außerdem aufgrund seiner Wasserlöslichkeit; es ist besonders gewebefreundlich, so daß es hier nicht zu Irritationen kommt.

Es unterdrückt weitgehend die ketaminbedingten psychomimetischen, psychomotorischen und cardiovasculären Nebenwirkungen und garantiert eine über den operativen Eingriff hinausgehende anterograde Amnesie.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ahnefeld F.W., Bergmann H., Burri C., Dick W.
   Pharmakologie, Pharmakokinetik, Metabolismus Klinische Anwendung
   In: Rohypnol-Pharmakologische Grundlagen - Klinische Anwendung
   Ahnefeld F.W. et al
   Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 1978

2. Ahnefeld F.W., Bergmann H., Burri C., Dick W., Doenicke A. et al
   Die Intravenöse Narkose
   Springer-Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 1981

3. Albin M.S.
   5. European Congress of Anaesthesiology, Paris 1978
   International Congress Series Nr. 452 Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1978

4. Alexander S.C., Colton E.T., Smith A.L.
   The effects of cyclopropane on cerebral and systemic carbohydrate metabolism
   Anaesthesiology 32, 236-245, 1970

5. Allison S.P., Tomlin P.J., Chamberlain M.J.
   Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate ans fat metabolism
   Brit. J. Anaesth. 41, 588-593, 1969

6. Allonen H. et al
   Clinical Pharmacology and Therapeutics Anaesthesist 30, 653, 1981

7. Amrein R., Cano J.P., Eckert M., Coassolo Ph. — Pharmakokinetik von Midazolam nach intravenöser Verabreichung in: Saenger Werner Arzneimittel-Forschung Verlag für Medizin und Naturwissenschaften KG Aulendorf, 1981

8. Axhausen C. — Einsatzmöglichkeiten von Ketamin für Analgesie und Anästhesie im Notfall, in: Dick W. Ketamin in Notfall- und Katastrophenmedizin, Perimed Fachb.-Verlagsgesellschaft Erlangen, 1981

9. Baer G., Parkas P. — Von Ketamin verursachte psychopathologische Veränderungen unter den für eine experimentelle Psychose üblichen Versuchsbedingungen, Anästhesist 30, 251-256, 1981

10. Bergmann H. — Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam im Rahmen der Allgemeinanästhesie in: Rohypnol (Flunitrazepam) Ahnefeld F.W. et al Pharmakol. Grundlagen-Klin. Anwendung, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1978

11. Bergmeyer Hans-Ulrich — Methoden der enzymatischen Analyse Band 1 und 2, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße 1974

12. Betleri J. — Katecholaminbestimmung während verschiedener Narkoseverfahren Anästhesist 19, 257-258, 1970

13. Bock H.E., Kaufmann W., Löhr G.W. — Pathophysiologie
Thieme Verlag Stuttgart 1981

14. Brewster W.R., Bunker J.P., Beecher H.K. — Metabolic effects of anaesthesia: VI. Mechanism of metabolic acidosis and hyperglycemia during ether anaesthesia in the dog
Am J. Phys. 171, 37-47, 1952

15. Brown C.R., Sarnquist F.H., Canup C.A., Pedley T.A. — Clinical, Electroencephalographie, and Pharmacokinetik Studies of a Water-Soluble Benzodiazepine, Midazolam Maleate,
Anaesthesiology 50, 467-470, 1979

16. Brück K. — Funktionen des endokrinen Systems in Schmidt R.F. und Thews G. Physiologie des M.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1980

17. Buddecke Eckhard — Pathobiochemie
Walter de Gruyter-Verlag Berlin, New York 1978

18. Büch H.P., Büch U. — Narkose/Narkotika
In: Forth W., Henschler D., Rummel W. Pharmakologie und Toxikologie B.I. Wissenschaftsverlag Mann., Wien, Zürich 1977

19. Caputto R., Barra H.S., Cumar F.A. — Carbohydrate Metabolism
Ann. Rev. Biochem. 36, 211-248, 1967

20. Chen G. The Pharmacology of Ketamine In: Kreuscher H. Ketamin Anästh. und Wiederbel. Bd. 40 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969

21. Clarke R.S.J. Clinical studies of introduction agents XXIV: The influence of anaesthesia with thiopentone and propanidid on blood sugar level Brit. J. Of. Anaesth. 40, 46, 1968

22. Cohen P.J. The Metabolic Function of Oxygen and Biochemical Lesion of Hypoxia Anaesthesiology 37, 148-177, 1972

23. Cooperman L.H. Plasma Free Fatty Acid Levels During General Anaesthesia and Operation in Man. British Journal Anaesth. 42, 131-135, 1970

24. Corssen G. Pharmakologische und erste klinische Erfahrungen mit dem Kurznarkotikum CI-581, Tag. Europ. Anästhesieges. Zürich 1965

25. Corssen G., Miyasaka M., Domino E.F. Dissoziative Anästhesie mit Ketamin (CI-581) In: Kreuscher H. Ketamine Anästhesiol. und Wiederbel., Bd. 40 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969

26. Czok R., Lamprecht W. Bestimmung von Phosphoenolpyruvat, 2-Phospho-Glycerat und Pyruvat In: Bergmeyer

27. De Castro J. — Atar-Analgesie with Ro 5-4200, Pancuronium and Ketamine. Symposion No 4 Abstracts, 5th World Congress Anaesth. Kyoto, 1972, Excerpta Medica p. 18, 1972

28. De Castro J., Mundeleer R. — La neuroleptanalgésie, nouvelle technique d`intraveneuse non barbiturique X$^{e}$ Congrès Franc. d`Anaesthésiologie, Lyon, Juillet 1959

29. Deutsch-Geyer — Laboratoriumsdiagnostik Verlag Brüder Hartmann Berlin 1975

30. Dick W. — Ketamin in Notfall- und Katastrophenmedizin, Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen 1981

31. Dick W. — Die ambulante Anästhesie Anästhesiologie und Intensivmedizin 6/81 S. 176-178

32. Dick W., Knoche E. — Untersuchungen zur Midazolam-Ketanest-Kombination für kurz- und längerdauernde Eingriffe in: Langrehr D. Ketanest- und Benzodiazepin-Komb. in der Anästhesie Perimed Fachbuch-Verlags Gesellschaft Erlangen 1981

33. Doenicke A., Kugler J., Suttmann H., Bretz Ch., Haegler H., Wörschhauser J. — Ausblick über weitere Entwicklungen von i.v. Hypnotika In: F.W. Ahnefeld et al, Die intravenöse Narkose, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981

34. Doenicke A., Kugler J., Suttmann H., Grote B., Donner W. — Midazolam: Abhängigkeit der Schlaftiefe von Injektionszeit und Dosis Anästhesist 29, 637, 1980

35. Eastham R.D. — Interpretation klinisch-chemischer Laborresultate, S. Karger Verlag, Basel, München, New York 1970

36. Eggstein M. — Kohlenhydratstoffwechsel in: Bock Pathophysiologie Bd. 1, 73-143 Thieme Verl. Stgtt. 1972

37. Eichler J. — Kompendium der Anästhesiologie G. Fischer Verlag Stgtt. 1974

38. Fischer-Homberger — Geschichte der Medizin, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1977

39. Förster H., Lacko L. — Physiologische Chemie Enke-Verlag Stgtt. 1979

40. Förster H., Mehnert H. — Kohlenhydratstoffwechsel in: Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie, Thieme Verl. Stgtt. 1979

41. Forster A. — Respiratory Depression by Midazolam and Diazepam, in: Saenger W. Arzneimittel-Forsch. Verl. f. Med. u. Naturw. Aulendorf 1981

42. Forth W., Henschler D., Rummel W. — Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Wissenschaftsverlag 1980

43. Fragen R.J., Caldwell N.J. — Awakening Characteristics Following Anaesthesia Introduction with Midazolam for Short Surgical Prodedures. In: W. Saenger Arzneimittel-Forschung, Verl. f. Med. u. Nat.-Wissenschaften, Aulendorf 1981

44. Fragen R.J. Gahl F., Caldwell N. — A Water-Soluble Benzodiazepine, Ro 21-3981, for Introduction of Anaesthesia, Anaesthesiology 49, 41-43, 1978

45. Gamble J.A.S. et al — Midazolam as an I.V. Anaesthetic Anaesthesia 36, 868, 1981

46. Gardaz J.P. — Clinical Study of Midazolam Maleate as a General Anaesthetic in: Saenger W. Arzneimittel-Forsch. Verl. f. Med. u. Nat.-Wissensch. Aulendorf 1981

47. Gemperle M., Kreuscher H., Langrehr D. — Ketamin: Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1973

48. Gladtke E., von Hattingsberg H.M. — Pharmakokinetik Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1979

49. Gorgass B. — Anästhesie mit Ketanest bei Notfallpatienten und im Katastrophenfall In: Dick W. Ketamin in der Notfall- u. Katastrophenmedizin, Perimed Verlagsgesellsch. Erlangen 1981

50. Gottlieb J.D., Sweet R.B. — Blood glucose levels during methoxyflurane anaesthesia, Canad. Anaesth. Soc. J. 11, 7, 1964

51. Greene N.M. — Lactate, pyruvate and excess lactate production in anaesthetised man Anaesthesiology 22, 404, 1961

52. Grote B., Doenicke A., Kugler J., Suttmann H., Laub M. — Midazolam: Dosisfindung mit Hilfe des Encephalogramms Anästhesist 29, 635, 1980

53. Grünert A. — in Postaggressionsstoffwechsel II Heberer G., Schultis K., Günther B., Schattauer-Verlag St. NY. 1980

54. Günther B. — Postoperative Veränderungen im Energiehaushalt, Infusionstherapie 9, 64-66,1982

55. Gutmann J., Wahlefeld A.W. — Lactatbestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD, In: Bergmeyer H.U. Methoden d. enzymat. Analyse Band I u. II, Verl. Chemie Weinheim/ Bergstraße 1974

56. Hack G., Stöckel H. — Benzodiazepine zur Prämedikation u. bei d. Regional- u. Allgemeinanästhesie, Anästh., Intensivth., Notfallmed. 16, 128-134, 1981

57. Haider W., Semroth M. — Der Stoffwechsel im Schock u. seine Beeinflußbarkeit, Die Naturwissensch. Heft 12, 1981

58. Hallmann Lothar — Klinische Chemie und Mikroskopie
Thieme-Verl., 11. Aufl. 1980

59. Heizmann P., Ziegler W.H. — Excretion and Metabolism of ^{14}C-Midazolam in Humans Following Oral Dosing, in: Saenger W. Arzneimittel-Forschung, Verl. f. Med. u. Naturw. Aulendorf 1981

60. Hensel J., Braun U., Kettler D., Knoll D., Martel J., Paschen K. — Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamin -Narkose
Anästhesist 21, 44, 1971

61. Heusel I., Braun U., Kettler D., Knoll D. — Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamin-Narkose
Anästhesist 21, 44, 1972

62. Heusel I., Braun U., Kettler D., Knoll D., Martel J., Paschen K., Bretschneider H.J. — Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage d. Katecholaminaktivität unter Ketaminnarkose
in: Anästhesiol. u. Wiederbel. Bd. 69, Springer-Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1973

63. Hieber Monika — Das Verfahren des Lipidstoffwechsels unter Ketamin-Flunitrazepam und Fentanyl-Flunitrazepam-Anästhesie bei kieferchirurg. Eingriffen
Diss. Tübingen 1978

64. Hilfiker O., Larsen R., Stafforst D., Kettler D. — Midazolam: Wirkung auf allgemeine, coronare und cerebrale Hämodynamik
Anästhesist 29, 337, 1980

65. Hoffmann-La Roche Forschungsabt. — Dossier über Ro 21-3981 (Midazolam)

66. Hossli G. — Die historische Entwicklung der intravenösen Narkose, In: Ahnefeld F.W. et al, die intravenöse Narkose, Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1981

67. Hutschenreuter K. Beerhalter H. — Klinische Erfahrungen mit d. Valium-Kombinationsnarkose In: Henschel Neue klin. Aspekte d. Neuroleptanalgesie unter besonderer Berücksichtigung methodischer Varianten, 179 Schattauer Verlag Stgt.

68. Jacobsen K. — Änderungen ausgewählter Parameter der Glycolyse unter der Gabe von Midazolam
Diss. Tübingen 1982 (n. nicht veröffentlicht)

69. Jänig W. — Das vegetative Nervensystem, in: Schmidt R.F. u. Thews G., Physiol. d. Menschen, Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1980

70. Jahn J. — Änderungen ausgewählter Parameter der Glycolyse unter der Gabe von Midazolam, Diss. Tübingen 1982 (noch nicht veröffentlicht)

71. Javorek D. — Bestimmung von ADP und AMP
In: Bergmeyer H.U. siehe Nr. 11

72. Javorek D., Gruber W., Bergmeyer H.U. — Bestimmung von ATP mit Hilfe der 3-Phosphoglycerat-Kinase, in: Bergmeyer H.U., siehe Nr. 11

73. Johnston I.D.A. — The Metabolic and Endocrine Response to Injury: a Review
Brit. J. Anaesth. 45, 252,255,1973

74. Jost U., Schmid A., Ruppert M. — Zentral-anticholinerges Syndrom induziert durch Midazolam/Fentanyl, Benzoctamin/Buprenorphin, Etomidat/Carticain oder durch Prämedikation mit Atropin/Promethazin/Pethiden, Anästhesist 31, 21-24, 1982

75. Junger H., Schorer R., Teichmann J., Unsöld H. — Kreislaufwirkungen unter Ketamin in: Gemperle M., Kreuscher H., Langrehr D. Ketamin, Anästh. u. Wiederbel. Bd. 69, Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1973

76. Kapp W. — Midazolam - ein neues Benzodiazepin In: Langrehr D., Ketanest- und Benzodiazepin-Kombination in der Anästhesie, Perimed Fachbuch Verlagsgesellschaft Erlangen 1981

77. Kapp W. — Pharmakologische u. toxikologische Aspekte zu Benzodiazepinen. Anästhesie, Intensivth., Notfallmed. 16, 125-127, 1981

78. Karlson P. — Biochemie, Thieme Verl. Stgtt., New York 1980

79. Karlson P., Gerok W., Groß W. — Pathobiochemie
Thieme Verl. Stgtt. 1978

80. Keul J. — Deutsche med. Wochenzeitschrift
92, 66-68, 1967

81. Kilian H. — Lokalanästhesie und Lokalanästhetika
Thieme Verlag Stuttgart 1973

82. Klaus W. — Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie
Herausgeber Füllgraff G., Palm D.
Gustav Fischer Verl. Stgtt. 1982

83. Klose R., Hartung H.J., Mawardi W. — Kombinationsnarkose Rohypnol und Ketanest unter bes. Berücksichtigung der Blutgase und d. Säure-Basen-Haushaltes, in: Langrehr D., Ketanest und Benzodiazepin-Kombination in der Anästhesie, Perimed-Verlagsgesellsch. Erlangen 1981

84. Knoche E., Traub E., Dick W. — Möglichkeiten der medikamentösen Beeinflußung von unerwünschten Nebenwirkungen u. Aufwachreaktionen nach Ketamin-Anästhesie
Anästhesist 27, 302, 1978

85. Kressin G., Langrehr D. — Zur Frage der klinischen Verwendung von Benzodiazepin-Ketamin-Kombination: Prämedikation und Analgosedierung,

In: Langrehr D. Ketanest- und Benzodiazepin-Kombination in der Anästhesie, Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen 1981

86. Kreuscher H. Anästhesiologie und Wiederbelebung 40 Ketamine, Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1969

87. Kreuscher H., Gauch H. Die Wirkung des Phecyclidinderivats Ketamin auf das cardiovasculäre System des Menschen Anästhesist 16, 229, 1967

88. Kümmerle H.P. Garret E.R., Spitzy K.H. Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Urban u. Schwarzenb. Verl. München, Berlin, Wien 1976

89. Kuschinski G. Pharmakologische Schlußbetrachtung in: Gemperle M., Kreuscher H., Langrehr D., Ketamin, Anästh. und Wiederbel. Bd. 69, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1973

90. Kuschinski G., Lüllmann H. Pharmakologie und Toxikologie Thieme Verl. Stgtt., New York 1981

91. Lang G., Michal G. Bestimmung von Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat, in: Bergmeyer H. U., Methoden d. enzymat. Analyse, Verl. Chemie Weinheim Bergstr. 1974

92. Langrehr D. Dissoziative Anästhesie d. Ketamin Akt. Chir. 2, 71, 1969

93. Langrehr D. Ketanest u. Benzodiazepin-Kombination in der Anästhesie Perimed Fachbuch-Verlagsgesellsch. Erlangen 1981

94. Langrehr D. Unerwünschte Wirkungen der Anästhesie und Analgesie mit Ketamin u. Möglichkeiten ihrer Beeinflußung, in: Dick W., Ketamin in Notfall- u. Katastrophenmed. Perimed Fachbuch-Verlagsgesellsch. Erlangen 1981

95. Langrehr D., Agoston S., Sia R. Zur Frage der Narkoseantagonisierung, in: Langrehr D., Ket. u. Benzod.-Komb. in d. Anästhesie Perimed Fachb.-Verl.-Gesellsch. Erlangen 1981

96. Langrehr D., Erdmann W. Kardiozirkulatorische u. respiratorische Wirkungen der Kombination von Midazolam und Ketamin in: Saenger W. Arzneimittel-Forschung Verl. f. Med. u. Nat.-Wissensch. Aulendorf 1981

97. Langrehr D., Stolp W. Einfluß von Ketamin auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen In: Kreuscher H., Ketamin, Anästh. u. Wiederbel. Bd. 40, Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1969

98. Larsen R., Hilfiker O., Radtke J., Midazolam: Wirkung auf allgemeine Hämodynamik, Hirndurchblutung und cerebralen Sauerstoffverbrauch bei

	Sonntag H.	neurochirurgischen Patienten Anästhesist 30, 18-21, 1981
99.	Laube Heinrich	Kohlenhydrate in der Ernährung Urban und Schwarzenberg 1976
100.	Laudahn G.	Klin. Wochenschr. 37, 850, 1959
101.	Lauven P.M., Stoeckel H., Ochs H., Greenblatt D.J.	Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem neuen wasserlöslichen Benzodiazepin Midazolam Anästhesist 30, 280-283, 1981
102.	Lauven P.M., Stöckel H., Schwilden H.	Ein pharmakokinetisches Infusionsmodell für Midazolam Anästhesist 31, 15-20, 1982
103.	Lauven P.M. Stoeckel H., Schwilden H., Schüttler J.	Klinische Pharmakokinetik von Midazolam, Flunitrazepam und Diazepam, Anästh. Intensivth. Notfallmed. 16, 135-142, 1981
104.	Lehninger A.	Biochemie Verlag Chemie Weinheim, New York 1977
105.	Löffler, Petrides, Weis, Harper	Physiologische Chemie Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1978
106.	Mattila M.A.K., Larni H.M., Numme S.E., Pekkola P.O.	Effect of Diazepam on Emergence from Ketamin Anaesthesia. A Double-Blind Study. Anästhesist 28, 20-23, 1979

107. Merin — Myocardial Haemodynamics and metabolism in the Halothane depressed heart
Anaesthesiology 31, 20, 1969

108. Messmer Manfred — Das Verhalten einiger Parameter des Lipidstoffwechsels unter verschiedenen Formen der Ataranalgesie bei kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen.
Diss. TÜbingen 1978

109. Michal G. — Bestimmung von D-Glycerat-2,3-Diphosphat, In: Bergmeyer siehe Nr. 11

110. Morrison D.F. — Multivariate Statistical Methods
Mc. Graw-Hill, Kogakusha, LTD, New York 1967

111. Müller H., Shcleussner E., Stoyanov M., Kling D., Hempelmann G. — Hämodynamische Wirkungen und Charakteristika der Narkoseeinleitung mit Midazolam, in: Saenger W., Arzneimittel-Forsch. Verl. f. Med. u. Nat.-Wissensch. Aulendorf 1981

112. Müller-Pathe O. — Säure-Basen-Haushalt und Blutgase
Klinische Chemie in Einzeldarstellung Bd. 1, G. Thieme verl. 1973

113. Mutschler E. — Arzneimittelwirkungen
Wissenschaftl. Verlagsgesellsch. Stgt. 1981

114. Mydlar H.W. — Das Verhalten des Energiestoffwechsels unter Midazolam-Prämedi-

kation bei kieferchirurgischen Eingriffen, Diss. Tübingen 1982 (unveröffentlicht)

115. Newsholme E.A., Start C. — Regulation des Stoffwechsels Verlag Chemie Weinheim, New York 1977

116. Oyama T., Takazawa T. — Effects of Halothane anaesthesia and surgery of human growth hormone and insulin levels in plasma Brit. J. Anaesth. 23, 573, 1971

117. Pedersen T. — Ketamine as Continuous Intravenous Infusion Combines with Diazepam in Non-Abdominal Surgery Anaesthesist 30, 111-114, 1981

118. Peter K., Altstaedt F., Hollmann G., Klose R. — Verhalten des Katecholaminspiegels im Blut während der i.v. Narkose beim Hund, In: Gemperle M., Kreuscher H., Langrehr D. Ketamin Anästh. u. Wiederbel. Band 69 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York

119. Pschyrembel W. — Klinisches Wörterbuch Walter de Gruyter Verlag Berlin New York 1975

120. Reinhold P., Toussaint R., Löser H., Götz E. — Rohypnol bei Herzkatheteruntersuchungen im Kindesalter Anästh. u. Intensivmed. 23, 139-143, 1982

121. Reves J.G. et al — Midazolam as an I.V. Anaesthetic Canadian Anaesthetists Society Journal 28: 556. 1981

122. Richterich R., Colombo J.P. — Klinische Chemie S. Karger Verlag 1978

123. Saenger Werner — Arzneimittel-Forschung/Drug Research, Verl. f. Med. u. Naturwissensch. KG, Aulendorf 1981

124. Schuh F.T. — Zur Cholinesterase-Hemmung durch Pancuronium Anästhesist 26, 125, 1977

125. Seitz W., Hempelmann G., Piepenbrock S. — Zur kardiovaskulären Wirkung von Flunitrazepam Anästhesist 26, 249, 1977

126. Siegenthaler Walter — Klinische Pathophysiologie Thieme, 4. Aufl. 1979

127. Siepmann H., Podlesch J. — Die Wirkung von verschieden hohen intramuskulär verabreichten Ketamin-Dosen im Säuglings- und Kindesalter, In: Gemperle M., Kreuscher H., Langrehr D., Ketamin, Anästh. u. Wiederbel. Bd. 69, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York

128. Stark P. — Cardiovasculäre Störungen und Hyperkaliämie nach Succinylcholin Anästhesist 20, 458, 1968

129. Stolz Ch., Heller W. — Stoffwechseluntersuchungen unter Ketamin, In: Gemperle M.,

Kreuscher H., Langrehr D.,
Ketamin, Anästh. u. Wiederbel.
Bd. 69, Springer Verlag Berlin,
Heidelberg, New York

130. Stremmel W. — Streßinduzierte Stoffwechselveränderungen u. gesteigerte Thrombozytenaggregation nach OP und Trauma
München, Med. Wochenschr. 115,
416-421, 1973

131. Strohmeyer G., Gerdes H. — Nucleoproteidstoffwechsel in:
Siegenthaler W., Klinische Pathophysiologie, Thieme Verl. Stgt.
1979

132. Suttmann H., Juhl G., Doenicke A., Kugler J. — Vigilanz nach Midazolam-Ketanest
in: Langrehr D., Ketanest u.
Benzodiazepin-Komb. in der Anästhesie, Perimed Fachbuch-Verlagsgesellsch. Erlangen 1981

133. Tarnow J., Hess W. — Flunitrazepam-Vorbehandlung zur Vermeidung von kardiovaskulären Nebenwirkungen von Ketamin.
Anästhesist 28, 468, 1979

134. Thomas L. — Diagnose und Labor
Med. Verlagsgesellsch. Marburg
1978

135. Thomsen V. — Studies of Trauma and Carbohydrate Metabolism with Special Reference to the Existence of Traumatic Diabetes
Act. med. scand. Suppl. 1938

136. Tolksdorf W., Berlin J., Bethke U., Nieder G.
Psychische u. somatische Auswirkungen d. Prämedikation mit Rohypnol, Thalamonal u. Placebo in Kombination mit Atropin
Anästh. - Intensivth. - Notfallm. Heft 1, 1-5, 1981

137. Tolksdorf W., Berlin J., Bethke U., Striebel J.P.
Rohypnol als Sedativum bei der Leitungsanästhesie unter besonderer Berücksichtigung der amnestischen Wirkung
Prakt. Anästh. 14, 59, 1979

138. Vontin H.
Analgosedierung unter Atar-Analgesie, neue Wege mit dem Hypnotikum Rohypnol (Ro 54200)
Zentraleurop. Anästh.-Kongreß Bremen 1975

139. Vontin H.
Habilitationsarbeit (unveröffentlicht)

140. Vontin H., Heller W.
Stoffwechseluntersuchungen bei Ketanest u. Benzodiazepin-Kombination in der Anästhesie, Langrehr D. Perimed Fachb.-Verlagsgesellsch. Erlangen 1981

141. Vontin H., Heller W.
Stoffwechselveränderungen unter Flunitrazepam, In: Rohypnol; Pharmak. Grundlagen - klinische Anwendung Ahnefeld F.W. et al Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York 1978

142. Vontin H., Heller W., Schorer R. — Analgosedierung unter Ataranalgesie , Untersuchungen über Rohypnol u. Kombination mit Analgetika In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie u. Intensivmed. S. 149, Editiond Roche Basel 1976

143. Vontin H., Mevissen M., Niemczyk H. — Indikationen und Grenzen der Analgosedierung, Anästh. Inform. 17, 12, 632-637, 1976

144. Weis K.H. — Narkosepraxis, Hoechst 1980

145. Wieber J., Gugler R., Hengstmann J.H. Dengler H.J. — Pharmacokinetics of Ketamine in Man Anaesthesist 24, 260, 1975

146. Ziegler W.H., Thurneysen J.D., Crevoisier Ch., Eckert M., Amrein R. — Relations etre l'effet clinique et al pharmacocinétique du midazolam après administration i.m. et i.v. chez des volontaires in: Saenger Arzneimittel-Forshcung Verlag für Medizin u. Naturwissenschaften, Aulendorf 1981

Lebenslauf

Am 1.4.1949 wurde ich, Christina Teufel, als Tochter des Franz Teufel und der Elisabeth Teufel geb. Weiss in Olching geboren.
Seit meiner Verheiratung im September 1981 trage ich den Namen Teufel-Bihler.

1956	Eintritt in die Grundschule Olching
1958	Umzug nach Aichelberg Krs. Göppingen, dort Fortsetzung der Grundschule
1960	Aufnahme in das Mörike-Gymnasium Göppingen
1966	Wechsel in das Wirtschafts-Gymnasium Göppingen
1968	Abitur am Wirtschaftsgymnasium Göppingen
1969	Beginn des Apothekerpraktikums in Ebersbach/ Fils
1971	Pharmazeutisches Vorexamen vor der Apotheker-Kammer in Stuttgart; im April desselben Jahres Stellenantritt als Apothekerassistentin in Todtnau Krs. Lörrach
Okt. 1971	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen
SS 1972	Vorphysikum
WS 74/75	Physikum
SS 1976	1. ärztliche Prüfung
WS 76/77	2. ärztliche Prüfung
April 78	schriftlicher Teil des 3. Abschnitts
17.7.78	mündlicher Teil des 3. Abschnitts der ärztlichen Prüfung Approbationsurkunde vom 30.8.1978
Sept. 78	Beginn als Assistenzärztin am Kreiskrankenhaus Reutlingen in der Anästhesieabteilung, wo ich immer noch tätig bin.